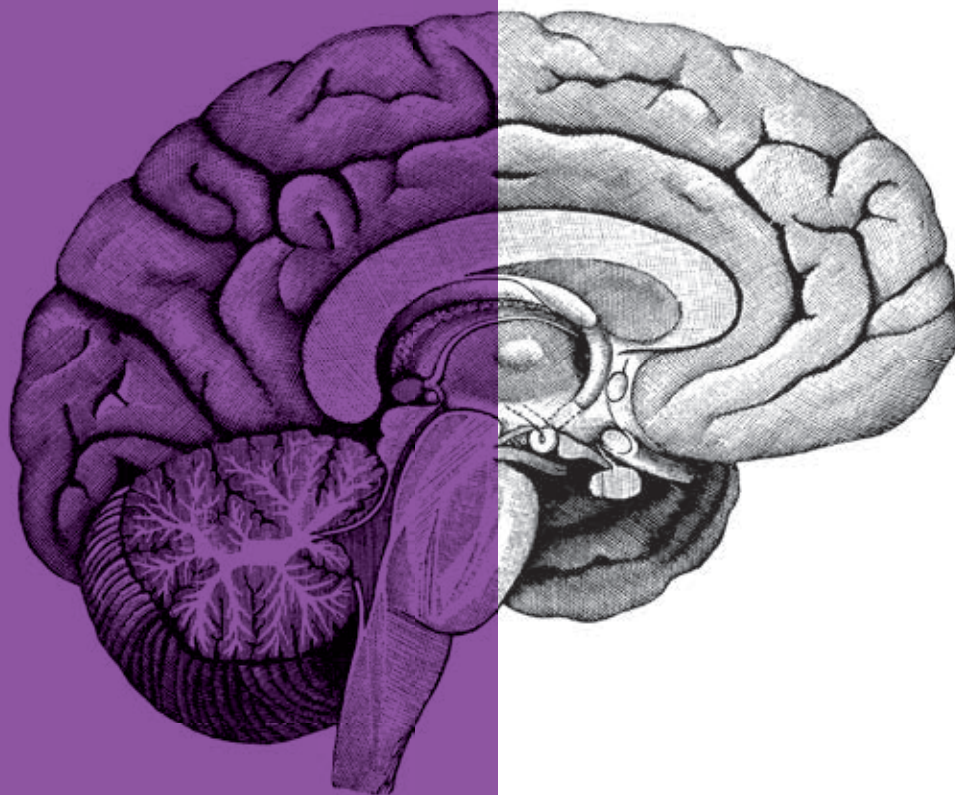


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **29** **ТОМ 16**  
**2020**



## НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ №4

Профессор В.В. ЗАХАРОВ:  
«В любом возрасте  
можно иметь  
хорошую память  
и ясный интеллект»

6

Комплексная терапия  
неспецифической  
боли в спине

42

Неврологические  
нарушения  
при сахарном диабете:  
клинические симптомы  
и алгоритм лечения

46



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# декскетопрофен **Дексалгин**®

**Скорая помощь  
при острой боли\*<sup>1</sup>**



**✓ Выраженный  
обезболивающий эффект<sup>3</sup>**

**✓ Быстрое начало  
действия\*<sup>1, 2</sup>**

**✓ Хорошая  
переносимость<sup>4</sup>**

**Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Дексалгин®**

**Показания к применению:** симптоматическое лечение острой боли сильной и средней интенсивности (например, при послеоперационной боли, боли в пояснице и почечной колике) при нецелесообразности пероральной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; развитие приступа астмы, бронхоспазма, острого ринита или появления носовых полипов, крапивницы или ангионевротического отека в случаях применения препаратов с аналогичным действием; фотоаллергические или фототоксические реакции в период лечения кетопрофеном или фибратами в анамнезе; желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорации в анамнезе, включая связанные с предшествующим применением НПВП; хроническая диспепсия; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; желудочно-кишечные кровотечения; другие активные кровотечения (в том числе подозрение на внутричерепное кровоизлияние); болезнь Крона, НЯК; тяжелые нарушения функции печени; активное заболевание печени; прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; ХБП: (СКФ  $\leq 59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); ХСН в стадии декомпенсации; период до и после проведения коронарного шунтирования; геморрагический диатез и другие нарушения коагуляции; тяжелое обезвоживание; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. Препарат Дексалгин® противопоказан для нейроаксиального обезболивания, т.к. содержит в своем составе этанол. **С осторожностью:** аллергические реакции в анамнезе; пожилой возраст; заболевания ЖКТ в анамнезе (т.к. эзофагит, гастрит); одновременное применение глюкокортикостероидов для приема внутрь, антикоагулянтов, антиагрегантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, диуретиков; хроническая болезнь почек (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); снижение объема циркулирующей крови, состояние непосредственно после обширных хирургических вмешательств, обезвоживание; нарушение функции печени; артериальная гипертензия, сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести, ИБС, заболевания периферических артерий и/или сосудов головного мозга, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение; наследственное нарушение метаболизма порфирина; нарушения кроветворения, системная красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани. **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся** – тошнота, рвота; боль в месте инъекции.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-171219. RU\_DEX\_Rx-02-2020-v1-press. Одобрено 25.02.2020. Срок использования до 25.02.2022.

\* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-171219
2. Barbanjo MJ, et al. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262.
3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133
4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»  
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,  
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.  
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;  
<http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



Эффективная фармакотерапия. 2020.  
Том 16. № 29.  
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления  
«Неврология и психиатрия»  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта  
«Неврология и психиатрия»  
О. ГОРШКОВА  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2020.  
Volume 16. Issue 29.  
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor  
‘Neurology and Psychiatry’  
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager  
‘Neurology and Psychiatry’  
O. GORSHKOVA  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,  
О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающий редактор** Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,  
O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editor** N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «В любом возрасте можно иметь хорошую память и ясный интеллект» 6

## Клиническая эффективность

Е.Ю. КАЛИМЕЕВА, В.В. ЗАХАРОВ, Т.Г. ФАТЕЕВА  
Особенности профилактики инсульта у пациентов с хронической ишемией мозга 8

Л.М. АНТОНЕНКО  
Постинсультные когнитивные нарушения 16

В.А. ГОЛОВАЧЕВА  
Нейрометаболическая терапия восстановительного периода инсульта 24

## Обзор

Ю.А. СТАРЧИНА  
Ишемический инсульт у женщин: специфические факторы риска развития и особенности вторичной профилактики 32

## Клиническая практика

Н.В. ВАХНИНА, Д.О. ТУРЯНИЦА  
Неспецифическая боль в спине в период самоизоляции 42

## Лекции для врачей

Л.Т. АХМЕДЖАНОВА, О.А. СОЛОХА  
Диабетические полиневропатия и энцефалопатия: алгоритм ведения пациентов 46

# Contents

## People. Events. Dates

Professor V.V. ZAKHAROV: 'At Any Age You Can Have Good Memory and Clear Intelligence' 6

## Clinical Efficacy

Ye.Yu. KALIMEYEVA, V.V. ZAKHAROV, T.G. FATEYEVA  
Features of Stroke Prevention in Patients with Chronic Brain Ischemia 8

L.M. ANTONENKO  
Post-Stroke Cognitive Impairments 16

V.A. GOLOVACHYOVA  
Neurometabolic Therapy of Stroke Recovery Period 24

## Review

Yu.A. STARCHINA  
Ischemic Stroke in Women: Specific Risk Factors for Development and Features of Secondary Prevention 32

## Clinical Practice

N.V. VAKHNINA, D.O. TURYANITSA  
Non-Specific Back Pain in the Self-Isolation Period 42

## Clinical Lectures

L.T. AKHMEDZHANOVA, O.A. SOLOKHA  
Diabetic Polyneuropathy and Encephalopathy: the Algorithm for Management of Patients 46





# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

## Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
**UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



# Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «В любом возрасте можно иметь хорошую память и ясный интеллект»



**– Владимир Владимирович, вы являетесь специалистом в области неврологии, диагностики и лечения когнитивных расстройств, развивающихся на фоне соматических и неврологических болезней. Что такое когнитивные нарушения и как они классифицируются?**

– Когнитивные нарушения – это расстройство памяти, внимания и мышления, снижение умственной работоспособности. Они очень часто встречаются при заболеваниях головного мозга, соматических расстройствах, пограничной психической патологии. Их распространенность неуклонно растет. Прежде всего это обусловлено увеличением продолжительности жизни. Когнитивные расстройства могут отмечаться у пациентов любого возраста, но чаще у пожилых. Социальная изоляция, в которой сегодня оказались многие пожилые люди из-за пандемии новой коронавирусной инфекции, еще один очень серьезный фактор риска когнитивных расстройств, значение которого нам еще предстоит оценить.

**– Насколько часто в вашей практике встречаются пациенты с выраженными когнитивными расстройствами?**

– К сожалению, достаточно часто, практически ежедневно. И одна из причин – низкая информированность населения. Забывчивость пожилого человека считается чуть ли не нормой. Тревогу родственники начинают бить, только когда пожилой человек перестает себя обслу-

живать или начинает неадекватно себя вести. Конечно, и на тяжелой стадии больному можно помочь. Но лучше ставить диагноз раньше, когда эффективна не только симптоматическая, но и патогенетическая терапия. Но дело не только в родственниках. Многие врачи также игнорируют проблему когнитивных расстройств, ведь когнитивные нарушения не угрожают жизни, не влияют на работу внутренних органов. Когда же пациент утрачивает способность к мышлению и какой-либо продуктивной деятельности, тогда становится понятно, что на самом деле важно для человека.

**– С какими основными заболеваниями, негативно влияющими на высшую нервную деятельность, связаны нарушения мышления и памяти?**

– Две самые распространенные причины когнитивных нарушений – болезнь Альцгеймера и цереброваскулярная патология. И та и другая очень частые, почти обязательные спутники долголетия. Морфологические признаки данных заболеваний обнаруживаются у подавляющего большинства пожилых людей. К счастью, не все имеют клинические проявления – наш мозг создан с очень большим запасом. Но чем дольше человек живет, тем больше накапливается патологических изменений и, следовательно, увеличивается вероятность клинической манифестации. Поэтому проблема профилактики когнитивных нарушений актуальна для всех, кто хочет жить долго.

*Что такое когнитивные нарушения? Какова их распространенность? Как помочь пациентам с нарушенным когнитивным статусом? На эти и другие вопросы нашего корреспондента отвечает д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Владимир Владимирович ЗАХАРОВ.*





## Актуальное интервью

**– Какие современные методики исследования функций запоминания, воспроизведения, анализа и синтеза информации применяются для диагностики когнитивных и мнестических нарушений?**

– Когнитивные нарушения диагностируются сегодня так же, как и сто лет назад, с помощью нейропсихологических тестов. Но это не означает, что диагностические методики устарели. Напротив, это говорит об их высокой чувствительности и специфичности – для установления факта когнитивного снижения не нужно ничего, кроме карандаша и бумаги. Технологические методики необходимы для установления причины когнитивных нарушений, например болезни Альцгеймера.

**– Что такое нейропсихологическое тестирование?**

– Это специальные методики. Пациента просят запомнить слова, нарисовать геометрическую фигуру, объяснить значение пословицы и т.д. Неврологи и психиатры должны использовать элементы нейропсихологического исследования в своей практике – без этого невозможно оценить состояние головного мозга пациента. Но самая

информативная диагностическая методика, пусть она не покажется примитивной, предполагает простой вопрос «Не стала ли Ваша память хуже, чем раньше?» Если пациент отвечает положительно (да, стала, меня это беспокоит), он как минимум входит в группу риска по когнитивным нарушениям или уже имеет их. Если пациент слабоумен, спрашивать нужно родственников.

**– Связаны ли особенности развития и протекания нарушений памяти с возрастом?**

– Возраст – фактор риска когнитивных нарушений, но не причина. В любом возрасте можно иметь хорошую память и ясный интеллект. Врач должен исходить из того, что возраст – не объяснение забывчивости. Требования к когнитивным функциям пожилых и старых людей не должны отличаться от требований к когнитивным функциям молодых людей. Иначе мы не будем видеть ранних стадий церебральных заболеваний.

**– От каких факторов зависит подход к лечению пациентов с нарушениями когнитивного статуса?**

– Алгоритм лечения зависит от причины, то есть от заболевания, и от тяжести симптома, то есть от стадии заболевания. Обычно используют немедикаментозные и медикаментозные методы. Немедикаментозные – оптимизация образа жизни и тренировка памяти и внимания. Такие методы наиболее эффективны на ранних стадиях, до развития деменции. У слабоумных пациентов тренировать память очень сложно: у них снижена мотивация, характерен негативизм. Но на поздних стадиях используют другие немедикаментозные методики, например терапию воспоминаниями. Пациенту показывают его старые фотографии, включают музыку его молодости, водят по тем местам, где он бывал в юные годы. Это благоприятно отражается на настроении, способствует нормализации поведения. Медикаментозная терапия тоже зависит от стадии. При деменции эффективны ацетилхолинергические препараты и мемантин. При легких когнитивных нарушениях, не достигших стадии деменции, используют нейропротективные препараты. \*



### • конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одиново • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.**  
**Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

**(495) 234 07 34**

**www.medforum-agency.ru**



# Особенности профилактики инсульта у пациентов с хронической ишемией мозга

Е.Ю. Калимеева, к.м.н., В.В. Захаров, д.м.н., проф., Т.Г. Фатеева

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Для цитирования: Калимеева Е.Ю., Захаров В.В., Фатеева Т.Г. Особенности профилактики инсульта у пациентов с хронической ишемией мозга // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 29. С. 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-29-8-15

*Ишемический инсульт (ИИ) и хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) имеют общие причины. В статье представлены современные международные рекомендации об особенностях профилактики инсульта у пациентов с ХИГМ. При выявлении признаков ХИГМ необходимо обследовать пациента для установления причины, то есть базисного сосудистого заболевания. Следует тщательно изучить анамнез для определения острых нарушений мозгового кровообращения, которые могли иметь стертую или атипичную клиническую картину. При обнаружении сосудистых событий в анамнезе лечащий врач должен руководствоваться принципами вторичной, а при их отсутствии – первичной профилактики инсульта. В большинстве случаев микрокровоизлияния не должны рассматриваться в качестве противопоказания к назначению антиагрегантной или антикоагулянтной терапии, если такая терапия необходима. В статье также приведены данные об использовании дипиридамола как в целях профилактики ИИ, так и в качестве патогенетической терапии ХИГМ.*

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные нарушения, профилактика инсульта, антиагрегантная терапия, дипиридамола

Около 10% глобального бремени болезней в мире приходится на неврологические заболевания, прежде всего инсульт и деменцию различного происхождения [1, 2]. Согласно официальной статистике Минздрава России [3], в 2017 г. в нашей стране зарегистрировано 427 895 острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому и геморрагическому типу, что составляет около 365 случаев на 100 000 взрослого населения, и 58 759 транзиторных ишемических атак (50,1 на 100 000 взрослого населения). На долю ишемических инсультов (ИИ) пришлось 76%, ге-

моррагических – 16%, неуточненных – 8%. Инсульт часто вызывает тяжелые последствия: лишь у 20% пациентов, выживших после ИИ, полностью восстанавливается трудоспособность [4, 5].

Не менее важной медико-социальной проблемой являются хронические цереброваскулярные заболевания. В России в 2017 г. выявлено 141 507 новых случаев, кодируемых под формулировкой «Другие цереброваскулярные болезни» (503 на 100 000 взрослого населения). При этом всего к 2018 г. такой диагноз имели 6 525 036 человек (5566 на 100 000 взрослого населения) [3]. Под другими цереб-

роваскулярными заболеваниями в подавляющем большинстве случаев кодируется хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ). К факторам риска ОНМК и ХИГМ относятся одни и те же состояния [6, 7]. При этом инсульт примерно вдвое увеличивает риск развития деменции, в том числе сосудистой природы, как исхода ХИГМ [1, 8, 9]. Поэтому при ведении пациентов с ХИГМ следует особое внимание уделять точному выполнению общепринятых рекомендаций по первичной или вторичной профилактике инсульта [1, 10].

## Диагностика ХИГМ

В настоящее время диагноз ХИГМ является самым выставляемым в отечественной неврологической практике. У большинства пациентов пожилого возраста независимо от причины обращения при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявляются изменения, которые рассматриваются как дисциркуляторные или сосудистые. В такой ситуации чаще врач устанавливает диагноз ХИГМ, что, однако, не всегда оправданно в отсутствие соответствующих клинических признаков или факторов сосудистого риска [11–16].

В 2017 г. эксперты Американского общества инсульта и заболеваний сердца (American Heart Association – American Stroke Association, АНА–АША) опубликовали согласованные рекомендации по ведению пациентов с хроническим безинсультным течением цереброваскулярного заболева-



ния [17]. Основные варианты хронических цереброваскулярных заболеваний и их МР-характеристики представлены в табл. 1. Для диагностики того или иного варианта ХИГМ наиболее чувствительным методом признана МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5–3 Тл. Большинство немых инфарктов головного мозга (80–90%) имеют подкорковую локализацию [18]. Около 80–90% выявляемых сосудистых очагов – следствие патологии сосудов небольшого калибра [19], остальные – следствие поражения крупных артерий, кардиоэмболии и др. [20]. Показано, что выявление небольших немых инфарктов мозга, в том числе лакунарных, а также гиперинтенсивности белого вещества (ГБВ) ассоциируется с повышением риска развития симптоматического ИИ в два-три раза независимо от эффективности контроля факторов сосудистого риска, в том числе артериальной гипертензии (АГ) [17]. Наличие у пациента микрокровоизлияний ассоциируется с повышением риска как геморрагического, так и ишемического инсульта [17]. Между тем эксперты АНА–АНА не рекомендуют рутинно проводить МРТ для выявления бессимптомного цереброваскулярного заболевания, считая это неоправданным ни с экономической, ни с клинической точки зрения. Однако при обнаружении очаговых неврологических симптомов или снижения когнитивных функций проведение нейровизуализации целесообразно [17]. Если по какой-либо причине МРТ головного мозга проведена и выявлены описанные выше сосудистые изменения, необходимо обследование пациента с целью уточнения природы базисного сосудистого заболевания. В частности, может понадобиться суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, холтеровское мониторирование для исключения кардиоэмболического происхождения церебральных инфарктов, лабораторные анализы, УЗИ магистральных артерий головы, иног-

да – генетическое обследование на предмет редкой генетической патологии у пациентов молодого возраста. При обнаружении лобарных теменно-затылочных или корковых микрокровоизлияний должна возникнуть особая настороженность в отношении амилоидной ангиопатии, значительно повышающей риск геморрагического инсульта [21].

### Факторы риска ХИГМ и ОНМК

По данным литературы, около 90% инсультов связаны с изменяемыми факторами риска [1, 10, 22]. Это косвенно подтверждается тенденцией роста заболеваемости инсультом и деменцией в странах с низким и средним уровнем доходов и уменьшения таковой в странах с высоким уровнем доходов. Следовательно, приводящие к инсульту факторы потенциально можно модифицировать [1]. С учетом того что инсульт является значимым самостоятельным фактором риска развития деменции, профилактика инсульта будет также профилактикой прогрессирования когнитивных нарушений [1, 10]. К факторам риска ОНМК и ХИГМ относятся одни и те же состояния

[6, 7]. При сочетании нескольких факторов (прежде всего АГ и других факторов) общий сердечно-сосудистый риск значительно возрастает (табл. 2) [23, 24].

### Клиническая картина

Диагноз ХИГМ в нашей стране не имеет общепринятых диагностических критериев, что делает группу пациентов с этим диагнозом крайне неоднородной. Бесспорным фактом является высокая распространенность случаев гипердиагностики ХИГМ, когда разнообразные неврологические жалобы у пациента пожилого, а иногда и молодого возраста позиционируются как проявления сосудистой патологии.

В публикациях ряда отечественных авторов представлены данные о том, что жалобы на головную боль, системное головокружение, шум в ушах, нередко списываемые на проявления ХИГМ, на самом деле чаще обусловлены иными заболеваниями. Например, основными причинами головной боли оказываются головные боли напряжения и мигрень, то есть первичные головные боли [25, 26]. Истинное вестибулярное головокружение и шум в ушах тоже

Таблица 1. Классификация хронических цереброваскулярных заболеваний (*silent cerebrovascular disease*) по АНА–АНА (2017 г.)

1. Немые лакунарные инфаркты	Свежие инфаркты: очаги неправильной формы, часто с нечеткими краями, гипоинтенсивные на T1- и гиперинтенсивные на T2-изображениях, при этом обычно (но не всегда) на FLAIR-изображениях имеется центральная гипоинтенсивность. Лакунарные кисты: округлые или овальные полости, заполненные жидкостью, размером от 3 до 15 мм, соответствуют перенесенному ОНМК (инфаркт или кровоизлияние) в зоне расположения одной мелкой перфорирующей артерии
2. Изменения (гиперинтенсивность) белого вещества, вероятно, сосудистого происхождения	Изменения интенсивности МР-сигнала разного объема, наиболее заметные в режимах T2 и FLAIR. На компьютерной томограмме эти области имеют пониженную плотность
3. Микрокровоизлияния	Обычно правильной округлой формы, размером от 2 до 5, иногда до 10 мм, характеризуются снижением интенсивности МР-сигнала в геморрагическом режиме МРТ
4. Расширенные периваскулярные пространства	Пространство, заполненное жидкостью, окружающее церебральный сосуд: на срезах, параллельных ходу сосуда, выглядит линейным, на перпендикулярных срезах – круглым или яйцевидным (обычно до 3 мм). Часто обнаруживается в области базальных ганглиев и лучистом венце
5. Вторичная церебральная атрофия, не связанная с травмой или инсультом	Локальное или распространенное расширение субарахноидальных пространств





Таблица 2. Неизменяемые и изменяемые факторы сосудистого риска

Неизменяемые	Изменяемые
Увеличение возраста	Артериальная гипертензия
Мужской пол	Фибрилляция предсердий
Наследственная отягощенность	Ишемическая болезнь и другие заболевания сердца
Раса, этническая группа	Курение
Низкая масса тела при рождении	Атеросклероз
	Сахарный диабет
	Стеноз церебральных артерий
	Гиперхолестеринемия
	Ожирение
	Недостаточная физическая активность
	Злоупотребление алкоголем
	Гипергомоцистеинемия
	Гиперкоагулопатии (антифосфолипидный синдром, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III)
	Использование пероральных контрацептивов
	Синдром апноэ во сне
Мигрень с аурой	

практически никогда не бывают связаны с сосудистой патологией. Это проявления сопутствующего заболевания [27].

По данным литературы, к наиболее значимым клиническим проявлениям ХИГМ относятся когнитивные нарушения различной степени выраженности. Иногда одновременно наблюдаются трудности при ходьбе, неустойчивость, падения, эмоционально-поведенческие нарушения и др. [28–31].

Для ХИГМ характерен подкорковый подтип сосудистых когнитивных нарушений (СКН). При этом в клинической картине преобладают симптомы лобно-подкорковой дисфункции: снижение концентрации внимания и темпа познавательной деятельности, нарушение управляющих функций (планирование и контроль), отмечаются импульсивность, эмоциональная лабильность, снижение интеллектуальной гибкости, зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия [32–34]. Для диагностики СКН применяют различные нейропсихологические тесты. Оптимальным считается монреальский когнитивный тест (MoCa): его чувствительность превышает 80% уже на стадии легких когнитивных нарушений [35].

СКН за редчайшим исключением сопровождаются очаговыми не-

врологическими расстройствами в виде псевдобульбарного синдрома, гипокинезии, нарушений равновесия и ходьбы, тазовых расстройств. Если когнитивные расстройства, особенно достигающие степени деменции, развиваются в отсутствие очаговых неврологических синдромов, следует рассмотреть несосудистую природу деменции: болезнь Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви, лобно-височную дегенерацию и др. При ХИГМ память обычно страдает умеренно, тогда как при болезни Альцгеймера нарушение памяти по гиппокампулярному типу становится ядром клинической картины. Не стоит забывать и о возможном сочетании сосудистого и нейродегенеративного заболевания (смешанная деменция). Установление верного диагноза на додементной стадии может помочь с подбором наиболее эффективных специфических препаратов (глутаматергических, холинергических). Однако необходимо отметить, что вклад сосудистого компонента считается значимым в большинстве случаев когнитивных расстройств, в том числе при болезни Альцгеймера, что должно подвигнуть врача к оценке и корректировке факторов сосудистого риска у любого пациента с когнитивными нарушениями [1, 36].

## Профилактика инсульта

С учетом общности факторов риска, а также того, что произошедший инсульт резко повышает вероятность развития деменции на фоне ХИГМ или нейродегенеративного заболевания, мероприятия по предотвращению инсульта занимают центральное место при ведении пациентов с ХИГМ. Профилактика инсульта включает комплекс мер, направленных на нивелирование факторов сосудистого риска, а также лечение базисного сосудистого заболевания [37]. Выделяют первичную и вторичную профилактику инсульта. Последняя проводится пациентам с ИИ в анамнезе.

Немедикаментозные методы профилактики направлены на модификацию образа жизни. Они применяются в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ИИ. Целесообразно увеличить физическую активность, прежде всего за счет аэробных упражнений умеренной или высокой интенсивности от 40 минут три-четыре раза в неделю. Безопасными и наиболее полезными считаются пешие прогулки на свежем воздухе и лечебная гимнастика на воздухе или в домашних условиях. Рекомендовано воздержание от курения для курильщиков, а также отказ от приема алкоголя. При наличии АГ следует уменьшить употребление натрия (пищевая соль) и повысить содержание калия в пищевом рационе. При наличии избыточного веса рекомендуется его снижение. К рекомендуемым схемам питания относится так называемая средиземноморская диета [38].

Среди направлений медикаментозной коррекции факторов сосудистого риска одним из ведущих является антигипертензивная терапия, поскольку именно АГ признана наиболее значимым фактором риска симптомных и немых инфарктов, кровоизлияний и ГВВ [23, 37]. Целевой уровень артериального давления (АД) независимо от исходного в отсутствие гемодинамически значимого стеноза магистральных артерий головы



(более 70%) составляет менее 140/90 мм рт. ст., а при хорошей переносимости – 130/80 мм рт. ст. и менее. Больным АГ в качестве средств как вторичной, так и первичной профилактики назначают различные антигипертензивные средства с учетом сопутствующих заболеваний.

В последние годы наиболее распространенными и эффективными признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (периндоприл, эналаприл, лизиноприл) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны). Иногда необходимо использовать более одного препарата, например иАПФ и диуретик. Предпочтительнее следует отдавать препаратам с длительным периодом полувыведения. Принимать их надлежит строго по времени, чтобы избежать суточных колебаний АД, представляющих собой самостоятельный фактор риска сосудистой лейкоэнцефалопатии [39].

В ряде крупных рандомизированных исследований показано, что контроль АД не только снижает вероятность повторного ОНМК, но и замедляет темпы прогрессирования постинсультных СКН и снижает риск развития деменции [40]. По мнению экспертов АНА–ААА (2017 г.), коррекция АГ представляется наиболее эффективным методом для предотвращения формирования или прогрессирования ГБВ [17, 40].

При наличии признаков дислипидемии необходимо назначение гиполипидемических препаратов (статинов) длительно. Статины достоверно уменьшают риск ИИ и инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом или уже перенесенным ИИ даже в отсутствие высокого уровня холестерина в крови [15, 32, 37, 41, 42]. Согласно позиции АНА–ААА (2017 г.), выявление микрокровоизлияний в веществе мозга не должно рассматриваться в качестве ограничения для применения статинов [17]. Некоторыми исследователями в последнее время обсуждается вопрос профилактического назначения статинов для профи-

лактики сосудистой деменции [32]. При наличии выраженного стеноза ( $\geq 70\%$ ) пациент в обязательном порядке должен получить консультацию ангиохирурга для решения вопроса о возможности проведения одного из вариантов хирургического лечения (каротидной эндартерэктомии или стентирования).

Больным, имеющим факторы риска кардиоэмболии (страдающим фибрилляцией предсердий или клапанными пороками), а также пациентам, перенесшим кардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в качестве профилактики показан постоянный прием пероральных антикоагулянтов. На протяжении многих лет с этой целью применялся варфарин, однако при его использовании необходимо один раз в две недели контролировать уровень международного нормализованного отношения (МНО) и корректировать дозу препарата для минимизации риска геморрагических осложнений. Целевое значение МНО при терапии варфарином находится в диапазоне от 2 до 3 [32, 42].

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий хорошо зарекомендовали себя альтернативные варфарину препараты: дабигатран, ривароксабан и апиксабан [7]. Механизм действия новых препаратов не связан с влиянием на витамин-К-зависимые факторы свертывания и не требует контроля МНО. Дабигатран является прямым ингибитором тромбина, а ривароксабан и апиксабан – селективными прямыми ингибиторами фактора Ха. Эффективность и профиль безопасности новых препаратов аналогичны таковым варфарина. При назначении этих препаратов нет необходимости регулярно сдавать анализы и менять дозу, что, безусловно, повышает приверженность пациентов проводимой терапии [42].

Выявление микрокровоизлияний у пациентов с фибрилляцией предсердий не рассматривается как повод для отказа от антикоагулянтной терапии при наличии

показаний к ней [7, 17]. Однако, если имеются данные о повышенном риске внутримозгового кровоизлияния, целесообразно использовать один из новых препаратов вместо варфарина [17]. Другой альтернативой варфарину может быть чрескожное закрытие ушка левого предсердия [17]. Антитромбоцитарные средства не являются более безопасной заменой антикоагулянтам при наличии факторов риска кардиоэмболического инсульта.

Пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА в анамнезе для вторичной профилактики инсульта показаны антитромбоцитарные средства [7, 17, 24, 38, 41, 42]. Речь прежде всего идет об ацетилсалициловой кислоте (АСК) в малых дозах (75–300 мг/сут), клопидогреле (75 мг/сут), комбинации АСК (25 мг) и дипиридамола замедленного высвобождения (200 мг). В нескольких крупных исследованиях отмечалась более высокая эффективность клопидогрела и комбинации АСК и дипиридамола по сравнению с монотерапией АСК [37, 43, 44]. Результаты исследования ESPS-2 показали, что добавление к терапии АСК дипиридамола замедленного высвобождения снижает риск повторного инфаркта мозга, существенно не влияя на число геморрагических осложнений [45, 46]. В исследовании ESPRIT продемонстрировано преимущество комбинации АСК и дипиридамола замедленного высвобождения перед аспирином по комбинированному критерию соотношения повторных сердечно-сосудистых событий (ОНМК, острый инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых причин) и серьезных кровотечений [46, 47]. В исследовании PROFESS сравнивали эффективность клопидогрела и АСК в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения: 20 332 пациента наблюдались в течение двух с половиной лет. В результате различий по количеству повторных сердечно-сосудистых событий не выявлено (8,8 и 9% соответственно) [43].

Выявление немых лакунарных инфарктов на МРТ само по себе



не является показанием для назначения антитромботических препаратов [17]. Однако при обнаружении подобных изменений необходимо повторно тщательно проанализировать анамнестические данные, чтобы попытаться выявить перенесенные ТИА или ИИ с минимальными или атипичными неврологическими проявлениями. Если данные о перенесенном симптомном остром эпизоде получены, назначают антиагреганты в рамках вторичной профилактики. В противном случае ведение пациента основывается на принципах первичной профилактики [17]. Кроме модификации образа жизни и терапии базисного сосудистого заболевания у пациентов с ХИГМ целесообразно проведение патогенетической терапии.

В настоящее время большой интерес вызывает антиагрегантный препарат дипиридамола (Курантил N) в аспекте его недавно описанных плейотропных эффектов [46]. В России Курантил N признан референтным лекарственным препаратом, используемым для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового лекарственного препарата [48, 49]. Антитромботическое действие дипиридамола опосредовано подавлением фосфодиэстераз тромбоцитов. Повышение концентрации цАМФ и циклического гуанозинмонофосфата приводит к снижению агрегации тромбоцитов и усиливает антиагрегантный эффект простаглицина. Одновременно снижается обратный захват аденозина клетками, что также тормозит агрегацию тромбоцитов [46, 50, 51].

Как уже отмечалось, добавление к АСК дипиридамола повышает эффективность антитромботической терапии после перенесенного некардиоэмболического инсульта или ТИА [37, 44, 52, 53].

В национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017 г.) такая комбинация считается предпочтительной у пациентов после некардиоэмболического инсульта или ТИА

(уровень доказательности IA) [53]. Кроме того, за счет повышения концентрации аденозина, стимуляции аденилатциклазы и усиления NO-опосредованной вазодилатации дипиридамола оказывает сосудорасширяющий эффект и повышает деформируемость форменных элементов крови [54, 55]. Сочетание сосудорасширяющего и антитромботического эффектов способствует значительному улучшению церебральной перфузии [46, 50, 56].

Помимо антитромботического и вазодилатирующего описаны плейотропные противовоспалительные и антиоксидантные эффекты дипиридамола. Дипиридамола снижает экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли альфа [57–59]. Кроме того, дипиридамола способен подавлять повышенную экспрессию матричной металлопротеиназы (ММП-9) – фермента, ускоряющего распад матрикса и увеличивающего площадь ИИ [57, 58, 60].

В одном из исследований показано положительное влияние дипиридамола на степень повреждения эндотелиальных клеток мозга после метаболического или воспалительного повреждения [61]. Дипиридамола также улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия за счет подавления эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы кислорода [54, 62, 63]. Дипиридамола повышает образование NO, что способствует улучшению кровотока и увеличению биодоступности NO в тканях при сахарном диабете.

Некоторые авторы предлагают рассматривать коморбидность АГ и сахарного диабета в качестве показаний для назначения антиагрегантов даже в отсутствие перенесенного симптомного инсульта или ТИА [64].

В работе М.М. Тяняшян и соавт. продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность при ХИГМ. Дипиридамола (Курантил) назначали в дозе 75 мг три раза в день 32 пациентам (средний возраст – 56,1 года) с диагнозом

дисциркуляторной энцефалопатии различных стадий. После двух месяцев лечения наблюдались достоверное уменьшение жалоб на головную боль (с 73,3 до 40% пациентов) и регрессия психоневрологических расстройств [65, 66]. Дипиридамола способен усиливать действие статинов, в частности симвастатина, и антигипертензивных препаратов [46]. Предполагается, что именно дополнительные плейотропные эффекты (противовоспалительный, антиоксидантный и некоторые другие) обуславливают преимущества при его добавлении к АСК в рамках вторичной профилактики инсульта [58].

К числу дополнительных фармакологических эффектов дипиридамола относятся его противовирусные свойства. Они обсуждаются и изучаются достаточно давно – с 1970–80-х гг. К настоящему моменту описана способность дипиридамола усиливать продукцию интерферонов (интерферона гамма – в несколько раз) и подавлять экспрессию генов интерлейкинов [57].

Недавно опубликованы данные о применении дипиридамола в комплексной терапии HCoV-19. Выявлено подавление репликации HCoV-19 *in vitro* [67]. В небольшом исследовании участвовали 12 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, у которых при добавлении к лечению дипиридамола отмечалось более выраженное увеличение количества тромбоцитов и снижение уровня D-димера по сравнению с контрольной группой [67]. Высказывается предположение, что антиагреганты, включая дипиридамола, замедляют прогрессирование идиопатического легочного фиброза [68].

Дипиридамола имеет широкий спектр показаний к применению: лечение и профилактика ишемического поражения мозга, профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности, профилактика тромбоэмболии после протезирования клапанов сердца, профилактика артериальных и веноз-





ных тромбозов и их осложнений, комплексная терапия нарушенной микроциркуляции любого генеза. Дипиридамо́л имеет многолетний опыт применения и продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность [55]. Необходимо отметить возможность управлять эффектом дипиридамо́ла за счет вариативности дозы, а также его высокую степень безопасности. Дипиридамо́л реже, чем другие антиагреганты, вызывает геморрагические осложнения и гастроэнтерологические нежелательные явления [64]. Доза препарата подбирается врачом индивидуально. Влиять на выраженность терапевтических эффектов позволяет коррекция дозы. С целью профилактики

и лечения нарушений мозгового кровообращения обычно назначают препарат по 75 мг 3–6 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 450 мг, в тяжелых случаях она может быть увеличена до 600 мг/сут. При ведении пациентов необходимо учитывать, что дипиридамо́л может взаимодействовать с антикоагулянтами, АСК, антигипертензивными средствами, усиливая их эффекты. Ранее в исследованиях при использовании высоких доз описывалось ишемическое действие дипиридамо́ла на сердечную мышцу (синдром коронарного обкрадывания). Однако при пероральном приеме в дозе 225–450 мг такая реакция практически исключена [46, 69].

## Заключение

Инсульт и ХИГМ достаточно распространены в современном мире и тесно взаимосвязаны. Они вызываются общими причинами, такими как АГ, атеросклероз, кардиальная патология. Инсульт усиливает когнитивные нарушения и другие клинические проявления ХИГМ, а факторы риска ХИГМ являются одновременно и факторами риска инсульта. Именно поэтому особое внимание при планировании терапии ХИГМ необходимо уделять профилактике инсульта. Считается, что до 90% инсультов можно предотвратить при четком следовании рекомендациям по медикаментозной и немедикаментозной профилактике острых нарушений мозгового кровообращения. \*

## Литература

1. *Hachinski V., Einhäupl K., Ganten D. et al.* Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto // *Alzheimers Dement.* 2019. Vol. 15. № 7. P. 961–984.
2. *GBD 2016 Dementia Collaborators.* Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18. № 1. P. 88–106.
3. *Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др.* Статистический сборник 2017 год. Части III–IV // *minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god.*
4. *Виленский Б.С.* Инсульт. СПб., 1995.
5. *Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // *Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005. С. 231–302.*
6. *Парфенов В.А., Вербицкая С.В.* Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014. № 3. С. 55–60.
7. *Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al.* Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2014. Vol. 45. № 12. P. 3754–832.
8. *Savva G.M., Stephan B.C., Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group.* Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke.* 2010. Vol. 41. № 1. P. e41–e46.
9. *Kuřma E., Lourida I., Moore S.F. et al.* Stroke and dementia risk: a systematic review and meta-analysis // *Alzheimers Dement.* 2018. Vol. 14. № 11. P. 1416–1426.
10. *O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al.* INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9735. P. 112–123.
11. *Debette S., Beiser A., DeCarli C. et al.* Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study // *Stroke.* 2010. Vol. 41. № 4. P. 600–606.
12. *Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J. et al.* Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 5. P. 1126–1129.
13. *Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al.* Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 13. P. 1215–1222.
14. *Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al.* Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study // *Neurology.* 2001. Vol. 57. № 7. P. 1222–1229.
15. *Захаров В.В.* Хроническая сосудистая мозговая недостаточность // *Трудный пациент.* 2005. Т. 3. № 12. С. 5–9.
16. *Pantoni L., Garsia J.* Pathogenesis of leukoaraiosis // *Stroke.* 1997. Vol. 28. № 3. P. 652–659.
17. *Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J. et al.* Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2017. Vol. 48. № 2. P. e44–e71.
18. *Moreau F., Patel S., Lauzon M.L. et al.* Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence // *Stroke.* 2012. Vol. 43. P. 1837–1842.
19. *Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J.* Silent brain infarcts: a systematic review // *Lancet Neurology.* 2007. Vol. 6. № 7. P. 611–619.



20. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study // *Stroke*. 2002. Vol. 33. № 1. P. 21–25.
21. Greenberg S.M., Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria // *Stroke*. 2018. Vol. 49. № 2. P. 491–497.
22. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet Neurol*. 2016. Vol. 15. № 9. P. 913–924.
23. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. МКБ 10: I10/ I11/ I12/. I13/ I15. ID: KP62. Год утверждения: 2016 (пересмотр каждые 3 года) // [legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaja-gipertonija-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/](http://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaja-gipertonija-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/)
24. Боголенова А.Н. Ведение коморбидного пациента с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета // *Нервные болезни*. 2018. № 4. С. 8–13.
25. Мамедова З.Д., Фатеева Т.Г., Парфенов В.А. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами // *Неврологический журнал*. 2013. № 2. С. 28–31.
26. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016. Т. 8. № 4. С. 32–37.
27. Замерзрад М.В., Парфенов В.А., Морозова С.В. и др. Периферические вестибулярные расстройства в амбулаторной практике // *Вестник оториноларингологии*. 2017. Т. 82. № 1. С. 30–33.
28. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory // *Brain*. 2005. Vol. 128. Pt. 9. P. 2034–2041.
29. Longstreth W.T.Jr., Manolio T.A., Arnold A. et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study // *Stroke*. 1996. Vol. 27. № 8. P. 1274–1282.
30. Au R., Massaro J.M., Wolf P.A. et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study // *Arch. Neurol*. 2006. Vol. 63. № 2. P. 246–250.
31. Issac T.Gr., Chandra S.R., Christopher R. et al. Cerebral small vessel disease clinical, neuropsychological, and radiological phenotypes, histopathological correlates, and described genotypes: a review // *J. Geriatrics*. 2015 // [dx.doi.org/10.1155/2015/564870](https://doi.org/10.1155/2015/564870).
32. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
33. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. Приложение 1. С. 57–63.
34. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment // *Circ. Res*. 2017. Vol. 120. № 3. P. 573–591.
35. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedrian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCa): a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2005. Vol. 53. № 4. P. 695–699.
36. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre // *Brain*. 2013. Vol. 136. Pt. 9. P. 2697–2706.
37. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc. Dis*. 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
38. Левин О.С., Бриль Е.В. Первичная и вторичная профилактика инсульта // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016. № 1. С. 4–7.
39. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018. № 8. С. 23–32.
40. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 11. P. 1644–1650.
41. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта // *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16. № 1. С. 1694–1699.
42. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
43. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. № 12. P. 1238–1251.
44. Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1358–1363.
45. Weyrich A.S., Skalabrin E.J., Kraiss L.W. Targeting the inflammatory response in secondary stroke prevention: a role for combining aspirin and extended release dipyridamole // *Am. J. Ther*. 2009. Vol. 16. № 2. P. 164–170.
46. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res*. 2014. Vol. 87. P. 144–150.
47. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // *Lancet*. 2006. Vol. 367. № 9523. P. 1665–1673.
48. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
49. Государственный регистр лекарственных средств // [www.grls.ru](http://www.grls.ru).



50. Kim H.-H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. № 3. P. s39–42.
51. Yip S., Benavente O. Antiplatelet agents for stroke prevention // *Neurotherapeutics.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 475–487.
52. Greving J.P., Diener H.C., Reitsma J.B. et al. Antiplatelet therapy after noncardioembolic stroke // *Stroke.* 2019. Vol. 50. № 7. P. 1812–1818.
53. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал.* 2018. № 6. С. 7–122.
54. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. et al. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 3. P. 764–769.
55. Воробьева О.В. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. № 25. С. 56–60.
56. Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., Iwata M. Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma // *Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 14. № 3–4. P. 234–238.
57. Кареева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций // *Consilium Medicum.* 2016. Т. 18. № 12. С. 80–87.
58. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A. et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 109. № 2. P. 280–289.
59. Kyttaris V.C., Zhang Zh., Kampagianni O., Tsokos G.C. Calcium signaling in systemic lupus erythematosus T cells a treatment target // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 7. P. 2058–2066.
60. Weyrich A.S., Denis M.M., Kuhlmann-Eyre J.R. et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 5. P. 633–642.
61. Guo S., Stins M., Ning M., Lo E.H. A melioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells // *Cerebrovasc. Dis.* 2010. Vol. 30. № 3. P. 290–296.
62. Gamboa A., Abraham R., Diedrich A. et al. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipiridamole // *Stroke.* 2005. Vol. 36. № 10. P. 2170–2175.
63. Chakrabarti S., Blair P., Wu C., Freedman J.E. Redox state of dipyridamole is acritical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007. Vol. 50. № 4. P. 449–457.
64. Воробьева О.В. Клинический разбор пациента с коморбидными неврологическими осложнениями сахарного диабета в практике амбулаторного врача: взгляд невролога // *Трудный пациент.* 2018. Т. 16. № 11. С. 36–40.
65. Тянясян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях // *Нервные болезни.* 2005. № 3. С. 8–11.
66. Тянясян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний // *Нервные болезни.* 2012. № 3. С. 27–30.
67. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction // [www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20027557v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20027557v1).
68. COVID-19 trials registered up to 8 March 2020 – an analysis of 382 studies // [www.cebm.net/covid-19/registered-trials-and-analysis/](http://www.cebm.net/covid-19/registered-trials-and-analysis/)
69. Ye Y., Lin Y., Perez-Polo R. et al. Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with a dipyridamole and low-dose atorvastatin combination // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 293. № 1. P. H813–H818.

## Features of Stroke Prevention in Patients with Chronic Brain Ischemia

Ye.Yu. Kalimeyeva, PhD, V.V. Zakharov, PhD, Prof., T.G. Fateyeva

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Vladimir V. Zakharov, zakharovenator@gmail.com

*Ischemic stroke and silent cerebrovascular disease (sCVD) shared causes. The paper presents current international guidelines of stroke prevention in sCVD patients. Patients with sCVD signs should be thoroughly evaluated to reveal the reason – basic vascular disorder. Case history should be carefully assessed to find out previous strokes or TIAs including those with mild or atypical presentation. In patients with previous vascular events principles of secondary stroke prevention should be applied, in patients without such events – principles of primary prevention. Microbleeds should not be routinely considered as contraindication to anticoagulant or anti-platelet treatment in cases requiring these kinds of therapy. The paper presents data on dipyridamole experience in stroke prevention and pathogenetic treatment of sCVD.*

**Key words:** *silent cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment, stroke prevention, anti-platelet treatment, dipyridamole*





# Постинсультные когнитивные нарушения

Л.М. Антоненко, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Людмила Михайловна Антоненко, luda6917@yandex.ru

Для цитирования: Антоненко Л.М. Постинсультные когнитивные нарушения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 29. С. 16–22.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-29-16-22

*Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) широко распространены в популяции. В основе развития ПИКН лежат сложные и неоднозначные патогенетические механизмы, включающие как сосудистое, так и нейродегенеративное поражение головного мозга. Своевременное выявление ПИКН, назначение современных методов лечения позволяют добиться хороших результатов и предупредить дальнейшее прогрессирование когнитивных нарушений. Результаты проведенных исследований показали эффективность вазотропных и нейрометаболических препаратов у пациентов с ПИКН.*

**Ключевые слова:** постинсультные когнитивные нарушения, инсульт, сосудистые когнитивные расстройства

Когнитивные нарушения (КН) разной степени выраженности широко распространены в популяции. Одной из наиболее часто встречающихся причин когнитивной дисфункции считаются цереброваскулярные заболевания. Распространенность постинсультных КН (ПИКН) варьируется от 20 до 80% в зависимости от страны, особенностей выборки пациентов и диагностических критериев [1–3]. По степени тяжести КН подразделяют на выраженные (деменцию) и более легкие (mild cognitive impairment). Частота последних у лиц старше 65 лет достигает 11–20% [3–5]. В настоящее время постинсультными считаются КН, которые развиваются в течение шести месяцев от момента нарушения мозгового кровообращения [1, 6]. Однако следует отметить,

что патогенетические причины таких нарушений могут быть обусловлены имевшимся у пациента до инсульта хроническим цереброваскулярным заболеванием, ассоциированным с артериальной гипертензией (АГ) или не связанным с ней, а также дегенеративным заболеванием нервной системы, например болезнью Альцгеймера [2–6].

Механизмы, лежащие в основе ПИКН, недостаточно изучены, и консенсус в отношении трактовки подобных нарушений в настоящее время не достигнут. Особую роль в понимании причины возникновения когнитивной дисфункции после инсульта играет выявление предикторов развития ПИКН. Опубликованный в 2019 г. систематический обзор результатов 22 169 исследований показал, что наиболее устойчивыми предикторами КН

после инсульта являются ранее существовавшая диффузная церебральная атрофия и атрофия медиальных отделов височных долей [7].

Высокая распространенность ПИКН, а также связь с модифицируемыми сосудистыми факторами риска делают проблему их ранней диагностики крайне актуальной. Назначение адекватного лечения направлено на профилактику возникновения и прогрессирования ПИКН. Важное место в схеме лечения занимают нейротропные, уменьшающие выраженность сосудистых КН.

## Патогенетические аспекты ПИКН

ПИКН обусловлены многофакторными структурными и функциональными повреждениями головного мозга [8–10]. К основным причинам развития инсульта и хронической ишемии головного мозга относится АГ. На фоне АГ происходят значительные изменения мелких церебральных сосудов, гипертрофия и липогиалиноз стенки артериол, коллагеноз мелких вен [11]. Снижение перфузии головного мозга приводит к очаговым и диффузным ишемическим повреждениям.

Дисциркуляция в периваскулярных пространствах способствует активации факторов местного воспаления [12]. Показано, что нейровоспаление играет существенную роль в развитии КН после инсульта [13]. К важным патогене-



нетическим аспектам развития ПИКН относятся рубцовые изменения, возникающие в результате пролиферации и миграции реактивных астроцитов в ишемической полутени очага поражения головного мозга [14, 15]. Астроциты, образующие рубцы, отделяют пораженную ткань ядра инфаркта от окружающей потенциально функциональной нервной ткани [16]. Астроцитарные рубцы могут служить серьезным препятствием на пути регенерации аксонов после повреждения головного мозга [16]. Кроме того, нарушенное взаимодействие нейронов и глиальных клеток приводит к синаптической дисфункции и КН [17, 18]. ПИКН обусловлены не только фокальными факторами, такими как объем и локализация инсульта, но и функциональными расстройствами, связанными с этими поражениями [18, 19].

В исследованиях показано, что воспалительные изменения в нервной ткани, окружающей очаг инсульта, влияют на когнитивные функции в большей степени, чем само ядро инсульта [18, 20, 21]. Постинсультное нейровоспаление представляет собой диффузный процесс, наиболее выраженный в пораженном полушарии и незначительно – в контралатеральном [18]. Как и острый ишемический инсульт, геморрагический инсульт связан с повреждением нейронов и глиальных клеток, в том числе в результате нейровоспалительных процессов и механизмов [22, 23]. Хотя астроциты играют различную роль в паттернах восстановления ишемического и геморрагического инсульта, астроцитарная пластичность может быть сходной после ишемического и геморрагического инсульта [18, 24, 25].

Обсуждается роль амилоидной патологии в развитии ПИКН. Лакунарные инфаркты могут быть причиной ускорения клинической манифестации субклинической болезни Альцгеймера [26, 27]. В проспективном исследовании с участием 178 пациентов

с постинсультными умеренными КН использовали позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) бета-амилоида для определения роли амилоидной патологии в ПИКН. Пациенты наблюдались в течение шести месяцев после инсульта, им проводились детальное когнитивное тестирование, стандартизированная магнитно-резонансная томография (МРТ) и визуализация бета-амилоида с использованием ПЭТ. Распространенность амилоидной патологии не отличалась у пациентов с ПИКН и когнитивно сохраненных пациентов после инсульта. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что амилоидная патология не относится к патогенетическим факторам развития ПИКН [10]. Вместе с тем она способна приводить к развитию острых нарушений мозгового кровообращения, что значительно видоизменяет и утяжеляет когнитивный дефицит [27].

Можно выделить несколько этиопатогенетических вариантов сосудистых КН:

- мультиинфарктное поражение головного мозга;
- церебральный инфаркт стратегической локализации;
- болезнь мелких сосудов головного мозга (церебральная микроангиопатия);
- гипоксико-ишемическая энцефалопатия;
- геморрагическая болезнь мозга;
- комбинированное цереброваскулярное заболевание;
- сочетание цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера [9].

В основе мультиинфарктного поражения головного мозга (болезни нескольких крупных сосудов) лежит развитие нескольких крупных инфарктов головного мозга в областях коры и подкорковых структур (белого вещества, базальных ганглиев) в результате окклюзии артерий большого или среднего калибра атеротромботического или кардиоэмболического генеза. Единичный инфаркт головного мозга в стратегически важной

корковой или подкорковой области (таламус, лобные доли, головка хвостатого ядра, передняя ножка или колено внутренней капсулы, угловая извилина, медиальная височная область, гиппокамп) обычно обусловлен окклюзией или стенозом передней либо задней церебральной артерии. Патогенетической причиной развития церебральной микроангиопатии часто является АГ, которая приводит к развитию множественных лакунарных инфарктов головного мозга в центральном белом веществе и подкорковых структурах (лакунарное состояние) или обширному диффузному ишемическому изменению в глубинном белом веществе (лейкоареоз). Формирование геморрагической болезни головного мозга связано с повреждением церебральной паренхимы в результате макро- или микрокровоизлияния вследствие разрыва аневризмы при АГ или артериовенозной мальформации. Причиной кровоизлияний также могут служить коагулопатии, васкулиты, наследственная амилоидная ангиопатия (семейная геморрагическая деменция), злокачественные новообразования, тромбоз вен головного мозга. Комбинированное цереброваскулярное заболевание развивается на фоне сочетания нескольких вариантов сосудистого поражения головного мозга. Примером может служить инфаркт в стратегически важной зоне головного мозга на фоне церебральной микроангиопатии. Сочетание цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера наблюдается при одновременном поражении головного мозга сосудистым и нейродегенеративным процессом [9].

### **Клиническая характеристика и диагностика ПИКН**

Риск развития ПИКН зависит от множества факторов, но наиболее значимы пожилой возраст, низкий уровень образования, преморбидная когнитивная дисфункция, АГ, сахарный диабет, кардиальная патология [9, 14, 27,



28]. Влияние пожилого возраста на увеличение частоты развития ПИКН может быть обусловлено истощением когнитивного резерва головного мозга на фоне возрастных изменений нейрональных структур [3, 27, 28]. Частота возникновения ПИКН, а также их выраженность значительно увеличиваются при повторных инсультах [9, 14, 27, 28]. Деменция развивается у 10% пациентов после единственного перенесенного инсульта и 35% после повторных острых нарушений мозгового кровообращения [29]. ПИКН, связанные с множественными инсультами различной величины и локализации, в большинстве случаев достигают выраженности деменции.

Выделяют несколько типов сосудистой деменции: мультиинфарктную, подкорковую сосудистую и деменцию в результате инфаркта в стратегической зоне головного мозга [9, 10, 12, 27–32]. Однако, по мнению некоторых авторов, подобное разделение относительно, поскольку нередко имеет место смешение типов из-за отсутствия значимых клинических и этиопатогенетических отличий [9, 29–32].

Причины развития мультиинфарктной деменции хорошо изучены, но единого мнения о клинической картине и характерного когнитивного профиля не существует. КН включают недостаточность различных когнитивных функций в зависимости от локализации очагов поражения. При развитии последующих инфарктов степень когнитивного дефицита увеличивается, и деменция становится очевидной. Течение заболевания – прогрессирующее, ступенчатое с периодами ухудшения и стабилизации [9, 14, 27, 28].

КН при мультиинфарктной деменции часто сочетаются с расстройствами мочеиспускания и нарушением ходьбы по типу лобной дисбазии. Формируется шаркающая походка с асимметричным сокращением длины шага, увеличением площади

опоры, нарушением способности произвольно изменять скорость ходьбы и затруднением в начале движения и при поворотах. Нередко наблюдаются очаговые неврологические расстройства в виде центральных парезов, проводниковых сенсорных нарушений, выпадений полей зрения, псевдобульбарного синдрома [9]. Исследования перфузии головного мозга при мультиинфарктной деменции продемонстрировали уменьшение регионального церебрального кровотока различной степени выраженности, особенно в бассейнах средних мозговых артерий [9].

ПИКН вследствие инсульта в стратегически важном участке головного мозга обычно манифестируют остро, но могут проявляться и постепенно [9, 30].

Диагностика инфаркта головного мозга в стратегически важной зоне значительно облегчается при наличии симптомов моторного или сенсорного дефицита (гемипарез, гемианопсия, гемигипестезия). Однако нередко КН бывают единственным проявлением инфаркта в стратегически важной зоне. В такой ситуации проведение дифференциального диагноза с нейродегенеративными и другими церебральными заболеваниями осложняется. Клинические особенности ПИКН при таком варианте поражения зависят от локализации, объема повреждения нервной ткани, а также компенсаторных возможностей головного мозга [9, 30].

Современные методы нейровизуализации повышают точность диагностики поражения стратегических участков головного мозга. В большинстве случаев ПИКН возникают при поражении основных анатомо-функциональных сетей головного мозга: префронтальной коры и связей с подкорковыми структурами, доминантного полушария, нижних отделов левой теменной доли, теменно-затылочных отделов правого полушария, структур гиппокампового комплекса [31]. Поражение угловой

извилины доминантного полушария головного мозга приводит к развитию синдрома Герстмана, который проявляется четырьмя характерными симптомами: неспособностью распознавать пальцы обеих рук (пальцевая агнозия), нарушением определения правой и левой сторон тела, дискалькулией и дисграфией [9, 31]. Клинические симптомы инфаркта в бассейне ветвей передней мозговой артерии связаны с поражением орбитофронтальной коры. Они включают расторможенность, импульсивность, асоциальное поведение. Поражение медиальных отделов передней поясной извилины клинически проявляется апатией, отсутствием мотивации, инертностью, нарушением планирования и контроля поведения. При двустороннем поражении не исключено развитие акинетического мутизма [9, 31].

При диагностике ПИКН важно также учитывать наличие сопутствующего нейродегенеративного заболевания [3, 9, 27, 28]. Вероятность такого сочетания значительно увеличивается в пожилом возрасте. Сопутствующая болезнь Альцгеймера существенно изменяет профиль КН, усиливая выраженность мнестических и дисфазических расстройств [32]. Высокая коморбидность болезни Альцгеймера и сосудистых КН обусловлена значительным увеличением риска клинической манифестации нейродегенеративного заболевания на фоне сосудистого поражения головного мозга [3, 9, 27, 28].

Диагностика ПИКН основана на выявлении характерных особенностей КН по результатам нейropsychологических методов и данных нейровизуализации. С целью диагностики когнитивной дисфункции часто используют Краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС, Mini-Mental State Examination). Данная шкала недостаточно чувствительна к выявлению нарушений управляющих функций и внимания, что нередко наблюдается при сосудистых КН. В насто-





ящее время в качестве альтернативы используют Монреальскую шкалу когнитивной оценки (мокатест), в которой устранены недостатки КШОПС [28, 33].

Опубликованный в 2019 г. систематический обзор, включавший в общей сложности 4575 участников, показал, что наиболее точным и надежным методом диагностики сосудистых КН служит мокатест [34].

### Патогенетическая терапия ПИКН

Алгоритм лечения ПИКН предусматривает мероприятия, направленные на вторичную профилактику инсульта: назначение адекватных антигипертензивных препаратов, антиагрегантов, контроль дислипидемии, коррекцию когнитивной дисфункции и улучшение церебральной микроциркуляции. При сосудистых КН используются вазотропные препараты, блокаторы кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы, ноотропные средства, предшественники нейротрансмиттеров и мембраностабилизирующие средства [26–28].

При выборе терапии следует обращать внимание на удобство применения и эффективность комплексных препаратов. Единственным комплексным препаратом, который представляет комбинацию винпоцетина и пирацетама, является Винпотропил. В состав таблеток Винпотропила входят 10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама. Синергичное действие этих веществ усиливает терапевтический эффект Винпотропила. Пирацетам относится к ноотропным препаратам, механизм действия которых обусловлен положительным влиянием на обменные процессы головного мозга. Он повышает концентрацию аденозинтрифосфата в мозговой ткани, способствует биосинтезу рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов, усиливает гликолитические процессы и утилизацию глюкозы. Препарат улучшает интегративную деятельность головного мозга, а также способствует кон-

солидации памяти, облегчая процесс обучения.

Как показали результаты плацебоконтролируемого исследования, применение пирацетама в восстановительном периоде инсульта существенно улучшает первоначальные показатели психометрических тестов [35].

На фоне лечения пирацетамом в течение 12 недель достоверно улучшаются когнитивные функции у пациентов с легкой и умеренной деменцией [36].

В кокрейновском метаанализе продемонстрирована эффективность пирацетама у больных с когнитивными расстройствами [37].

Вторым компонентом Винпотропила является винпоцетин. Его эффективность в лечении додементных сосудистых КН подтверждена в ряде интервенционных и наблюдательных исследований. Винпоцетин – синтетическое производное винкамина, естественного алкалоида барвинка малого, который улучшает церебральный кровоток и нейрональный метаболизм благодаря мультимодальному плейотропному механизму действия [38]. Винпоцетин оказывает вазодилатирующее действие, обусловленное подавлением вазоконстрикции, опосредованной входом кальция в миоциты. В исследованиях установлена способность винпоцетина восстанавливать структуру измененной сосудистой стенки (антиремоделирующий эффект) [39].

Кокрейнровский систематический обзор эффективности винпоцетина при умеренных КН и деменции показал достоверное улучшение когнитивных функций по сравнению с плацебо и хорошую переносимость препарата [40].

Представляется перспективным применение при ПИКН предшественников ацетилхолина, в частности холина альфосцерата (Холитилин). Этот препарат обладает двумя важными для лечения сосудистых КН свойствами – нейромедиаторным (холинергическим) и нейро-

протекторным [41]. Холитилин (холина альфосцерат) относится к естественным предшественникам синтеза фосфолипидов, служит источником холина в метаболическом пути биосинтеза ацетилхолина и способен усиливать нейропластичность. Показано, что холина альфосцерат уменьшает выраженность ПИКН, помогая сохранять целостность клеточных мембран и способствуя их репарации, поддерживая биоэнергетические возможности клеток и препятствуя их гибели по механизму некроза или апоптоза. Доклинические и клинические исследования свидетельствуют о возможности холина альфосцерата уменьшать выраженность сосудистых КН [42–44].

Одной из важнейших составляющих лечения сосудистых КН является применение метаболических препаратов, направленных на профилактику возникновения гипергомоцистеинемии – фактора риска развития инсульта. В этих целях можно использовать фиксированную комбинацию МексиВ 6, в состав которой входят антиоксидант этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) и магния лактат – дополнительный компонент препарата.

ЭМГПС, относящийся к мембранопротекторам, ингибирует свободнорадикальные процессы и обладает антиоксидантными свойствами, улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов [45].

Особенность МексиВ 6 заключается в синергии ЭМГПС, магния и пиридоксина, что обеспечивает нейропротективное действие препарата, нивелирует избыток гомоцистеина и, как следствие, снижает степень сосудистого риска. МексиВ 6 улучшает когнитивные функции и способствует регрессу уровня тревоги у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [45].



## Заключение

ПИКН могут быть обусловлены различными патогенетическими причинами. Большое значение имеют ранняя диагностика и эффективное лечение сосудистых

КН и сопутствующей нейродегенеративной патологии. Своевременная коррекция сосудистых факторов риска развития инсульта, назначение ноотропных, сосудистых и нейропро-

тективных препаратов мульти-модального действия на ранних стадиях заболевания могут способствовать регрессу имеющихся ПИКН, а также профилактике их развития и прогрессирования. \*

## Литература

1. *Prodjohardjono A., Vidyanti A.N., Susianti N.A. et al.* Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment // *PLoS One*. 2020. Vol. 15. № 10. P. e0239370.
2. *Sun J.-H., Tan L., Yu J.-T.* Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management // *Ann. Trans. Med.* 2014. Vol. 2. № 8. P. 80.
3. *Захаров В.В., Вахнина Н.В.* Лечение когнитивных нарушений после инсульта // *Медицинский совет*. 2018. № 1. С. 20–24.
4. *Forlenza O., Diniz B., Stella F. et al.* Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia // *Rev. Bras. Psiquiatri*. 2013. Vol. 35. № 2. P. 178–185.
5. *Колоколов О.В., Лукина Е.В., Чернышева О.А.* Постинсультное когнитивное расстройство: современный взгляд на проблему // *Лечащий врач*. 2017. № 10. С. 40–48.
6. *Pinzon R.T., Sanyasi R.D.L., Totting S.* The prevalence and determinant factors of post-stroke cognitive impairment // *Asian Pacific J. Health Sci*. 2018. Vol. 5. № 1. P. 78–83.
7. *Casolla B., Caparros F., Cordonnier C. et al.* Biological and imaging predictors of cognitive impairment after stroke: a systematic review // *J. Neurol*. 2019. Vol. 266. № 11. P. 2593–2604.
8. *Grinberg L., Heinsen H.* Toward a pathological definition of vascular dementia // *J. Neurol. Sci*. 2010. Vol. 299. № 1–2. P. 136–138.
9. *Rodríguez García P.L., Rodríguez García D.* Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories // *Neurología (English Edition)*. 2015. Vol. 30. № 4. P. 223–239.
10. *Wollenweber F.A., Därr S., Müller C. et al.* Prevalence of amyloid positron emission tomographic positivity in poststroke mild cognitive impairment // *Stroke*. 2016. Vol. 47. № 10. P. 2645–2648.
11. *Lonn E.M., Bosch J., Lopez-Jaramillo P. et al.* HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 374. № 21. P. 2009–2020.
12. *Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Абрарова Г.Ф., Есин О.Р.* Болезнь церебральных мелких сосудов и бессимптомные цереброваскулярные болезни: современные стандарты диагностики, профилактики, перспективы лечения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. № 4. С. 77–83.
13. *Simats A., García-Berrocoso T., Montaner J.* Neuroinflammatory biomarkers: from stroke diagnosis and prognosis to therapy // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1862. № 3. P. 411–424.
14. *Barreto G.E., Sun X., Xu L., Giffard R.G.* Astrocyte proliferation following stroke in the mouse depends on distance from the infarct // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. № 11. P. e27881.
15. *Anrather J., Iadecola C.* Inflammation and stroke: an overview // *Neurotherapeutics*. 2016. Vol. 13. № 4. P. 661–670.
16. *Burda J.E., Sofroniew M.V.* Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease // *Neuron*. 2014. Vol. 81. № 2. P. 229–248.
17. *Edison P., Brooks D.J.* Role of neuroinflammation in the trajectory of Alzheimer's disease and in vivo quantification using PET // *J. Alzheimers Dis*. 2018. Vol. 64. № S1. P. S339–S351.
18. *Huang K.-L., Hsiao I.-T., Ho M.-Y. et al.* Investigation of reactive astrogliosis effect on post-stroke cognitive impairment // *J. Neuroinflammation*. 2020. Vol. 17. № 1. P. 308.
19. *Ter Telgte A., van Leijzen E.M.C., Wiegertjes K. et al.* Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective // *Nat. Rev. Neurol*. 2018. Vol. 14. № 7. P. 387–398.
20. *Düering M., Righart R., Wollenweber F.A. et al.* Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts // *Neurology*. 2015. Vol. 84. № 16. P. 1685–1692.
21. *Gauberti M., De Lizarrondo S.M., Vivien D.* The 'inflammatory penumbra' in ischemic stroke: from clinical data to experimental evidence // *Eur. Stroke J*. 2016. Vol. 1. № 1. P. 20–27.
22. *Jayaraj R.L., Sheikh Azimullah S., Beiramet R. et al.* Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke // *J. Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16. № 1. P. 142.
23. *Tschoe C., Bushnell C.D., Duncan P.W. et al.* Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets // *J. Stroke*. 2020. Vol. 22. № 1. P. 29–46.
24. *Mestriner R.G., Saur L., Bagatini P.B. et al.* Astrocyte morphology after ischemic and hemorrhagic experimental stroke has no influence on the different recovery patterns // *Behav. Brain Res*. 2015. Vol. 278. P. 257–261.



# ВОСТРЕБОВАННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

реклама

Комбинация разработана  
совместно с академиком  
Ясно Н.Н.



## ▶ Винпотропил®

*Винпоцетин + пирацетам*

Усиленный ноотроп  
в удобной форме выпуска  
делимой таблетки 10/800

## ▶ Холитилин®

*Холина альфосцерат*

Препарат выбора для лечения  
выраженных возрастных  
нарушений деятельности мозга

## ▶ Мексидин®

*Этилметилгидроксипиридина  
сукцинат + витамин В6 + Mg<sup>1,2</sup>*

Уникальная комбинация для  
повышения устойчивости  
головного мозга к гипоксии

С полной инструкцией по препаратам можно ознакомиться на сайте [canonpharma.ru](http://canonpharma.ru) в разделе неврология

1 Громова О.А. Неврология, нейрофизиология и психосоматика. 2017; 9 (1): 42-49

2 Камчатнов П.Р. и соавт. Больной с хронической цереброваскулярной патологией на амбулаторном приеме. Поликлиника 2/2018.



**КАНОНФАРМА**  
продакшн

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская область, г. Щелково,  
ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама





25. Fang M., Zhong L., Jin X. et al. Effect of inflammation on the process of stroke rehabilitation and poststroke depression // Front Psychiatry. 2019. Vol. 10. ID 184.
26. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. Т. 3. № 1. С. 27–33.
27. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: Има-Пресс, 2017.
28. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. Т. 3. № 2. С. 8–16.
29. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. № 11. P. 1006–1018.
30. Chui H.C., Brown N.N. Vascular cognitive impairment // Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2007. Vol. 13. № 2. P. 109–143.
31. Hoffmann M., Schmitt F., Bromley E. Vascular cognitive syndromes: relation to stroke etiology and topography // Acta Neurol. Scand. 2009. Vol. 120. № 3. P. 161–169.
32. Ye B.S., Seo S.W., Kim J.H. et al. Effects of amyloid and vascular markers on cognitive decline in subcortical vascular dementia // Neurology. 2015. Vol. 85. № 19. P. 1687–1693.
33. Dong Y., Sharma V.K., Chan B.P. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for detection of vascular cognitive impairment after acute stroke // J. Neurosci. 2010. Vol. 29. № 1–2. P. 15–18.
34. Ghafar M.Z.A.A., Miptah H.N., O'Caomh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: a systematic review // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2019. Vol. 34. № 8. P. 1114–1127.
35. Enderby P., Broeckx J., Hospers W. et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a doubleblind, placebo-controlled study // Clin. Neuropharmacol. 1994. Vol. 17. № 4. P. 320–331.
36. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses // CNS Drug. Rev. 2005. Vol. 11. № 2. P. 169–182.
37. Waegemans T., Wilsher C.R., Danniau A. et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2002. Vol. 13. № 4. P. 217–224.
38. Ley Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with periwinkle extract. Detroit Lakes, MN: BL Publications, 2000.
39. Cai Y., Knight W.E., Guo S. et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. Vol. 343. № 2. P. 479–488.
40. Szatmári S., Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 1. CD003119.
41. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin // J. Neurol. Sci. 2007. Vol. 257. № 1–2. P. 264–269.
42. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet Neurol. 2005. Vol. 4. № 11. P. 752–759.
43. Warach S., Harnett K. Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: evidence of neuroprotection in human stroke? // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 354.
44. Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта // Врач. 2007. № 12. С. 25–28.
45. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В6: молекулярные механизмы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. № 1. С. 42–49.

## Post-Stroke Cognitive Impairments

L.M. Antonenko, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Lyudmila M. Antonenko, luda6917@yandex.ru

*Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is widespread in the population. The development of PSCI is based on complex and uncertain pathogenetic mechanisms, including both vascular and neurodegenerative brain damage. Timely detection of PSCI, the appointment of modern treatment methods allow to achieve good results and prevent further progression of cognitive disorders. The results of these studies have shown the effectiveness of vasotropic and neurometabolic drugs in patients with PSCI.*

**Key words:** post-stroke cognitive impairments, stroke, vascular disorders

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]**



**Журнал для организаторов здравоохранения**



# Нейрометаболическая терапия восстановительного периода инсульта

В.А. Головачева, к.м.н.

Адрес для переписки: Вероника Александровна Головачева, [хохо.veronicka@gmail.com](mailto:хохо.veronicka@gmail.com)

Для цитирования: Головачева В.А. Нейрометаболическая терапия восстановительного периода инсульта // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 29. С. 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-29-24-30

*К инвалидизации, утрате самостоятельности в повседневной жизни приводят не только двигательные, но и когнитивные нарушения. Однако в клинической практике лечению когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт, не всегда уделяется должное внимание. В статье изложены принципы лечения двигательных нарушений у таких пациентов. Проанализированы вопросы патогенеза, риска развития, профилактики и диагностики постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН). Лечение ПИКН, двигательных расстройств следует начинать в восстановительном периоде инсульта. Необходимо использовать комбинацию нелекарственных и лекарственных методов. Нейрометаболическая терапия повышает активность процессов нейропластичности, нейро- и ангиогенеза. В качестве нейрометаболической терапии целесообразно применять цитиколин. В клинических исследованиях препарат продемонстрировал эффективность и безопасность у пациентов с когнитивными, поведенческими и двигательными нарушениями в восстановительном периоде инсульта.*

**Ключевые слова:** *постинсультные, сосудистые когнитивные нарушения, восстановительный период инсульта, лечение, цитиколин, Нооцил*

Заблеваемость инсультом составляет 2,5–3 случая на 1000 населения в год. Инсульт – третья по частоте причина смерти и первая по частоте причина нетрудоспособности взрослого населения в мире [1]. Ввиду улучшения качества медицинской помощи пациентам с инсультом показатели смертности при этом заболевании снижаются. Так, в 2008 г. в США смертность от инсульта составила 40,6 случая на 100 тыс. населения, что на 3/4 меньше аналогичного среднего показателя, зарегистрированного с 1931 по 1960 г. [2]. В настоящее время все большее значение придается качеству жизни и сохранению трудоспособности пациентов, перенесших инсульт.

Ежегодно в мире его переносят 15 млн человек, 30% из них становятся нетрудоспособными [3]. В России каждый год регистрируется 450 тыс. новых случаев инсульта [4]. При этом лишь 20% пациентов, перенесших его, возвращаются к работе [5]. По данным Регистра инсульта Научного центра неврологии, только 25,4% больных после инсульта полностью независимы в повседневной жизни [6]. Ограничение самостоятельности пациентов после инсульта обусловлено двигательными, чувствительными, когнитивными и эмоциональными расстройствами. Нередки ситуации, когда лечение направлено на восстановление двигательных функций, но когни-

тивным нарушениям, возникшим или усилившимся после инсульта, не уделяется должного внимания. Своевременная диагностика постинсультных неврологических расстройств, эффективное лечение, реабилитация, вторичная профилактика инсульта позволяют значительно улучшить повседневную активность и качество жизни пациентов.

## Принципы лечения и реабилитации пациентов в восстановительном периоде инсульта

Выделяют ранний (первые шесть месяцев) и поздний (от шести до 12 месяцев) восстановительный период инсульта. Тактика лечения пациентов, перенесших инсульт, определяется характером и тяжестью неврологических нарушений, сопутствующими заболеваниями. В зависимости от выраженности неврологических нарушений больные проходят лечение амбулаторно (в поликлинике, на дому) или стационарно (в специализированных центрах реабилитации). Наиболее эффективное восстановление нарушенных функций происходит в первые три месяца после инсульта. Поэтому именно в данный период реабилитационные мероприятия должны быть наиболее активными [7]. В основе восстановления нарушенных функций после инсульта лежит феномен нейропластичности. Под нейропластичностью понимают способность клеток нервной системы регенерировать, анатомически и функционально изменяться [8].





Программа реабилитации после инсульта разрабатывается индивидуально для каждого пациента. Эффективность реабилитационных мероприятий определяется временем их начала, регулярностью и длительностью [7]. Ряд реабилитационных мероприятий начинают уже в остром периоде инсульта с целью предупреждения развития иммобилизационного и постренимационного синдромов [9]. Иммобилизационный синдром – это полиорганные нарушения, вызванные нефизиологическими ограничениями двигательной активности и сенсорной депривацией. Постренимационный синдром включает в себя совокупность соматических, неврологических и социопсихологических симптомов, связанных с пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии и ограничивающих повседневную активность после выписки из стационара. Для предотвращения иммобилизационного и постренимационного синдромов проводятся мероприятия, направленные на улучшение равновесия и ходьбы, профилактику пролежней, артропатий и контрактур, тромбозов глубоких вен, диагностику и коррекцию дисфагии, диагностику и лечение тазовых нарушений, когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств, центральных невропатических болей [7].

### **Двигательные нарушения после инсульта: проявления, основы реабилитации и лечения**

Инвалидизация после инсульта во многих случаях обусловлена прежде всего двигательными нарушениями, такими как центральные парезы и параличи, спастичность, артропатии и контрактуры. Разработано множество методик физической реабилитации: лечебная гимнастика, ранняя вертикализация, сенсорное выравнивание, проприоцептивное нейромышечное облегчение, физические упражнения в воде и др. Физическая реабилитация предполагает активное использование специализированных тренажеров, стабиллоплатформ, роботизированных устройств [9].

В раннем восстановительном периоде рекомендованы активиза-

ция больных, своевременное лечение спастичности, улучшение функции ходьбы, ранняя вертикализация, тренировка устойчивости, повышение толерантности к физическим нагрузкам, овладение различными бытовыми навыками. Ранняя активизация позволяет избежать таких осложнений, как тромбоз, пролежни и пневмония [5].

Спастичность в паретичных конечностях обычно нарастает в течение нескольких недель и месяцев с момента развития инсульта, что приводит к дальнейшему ухудшению двигательных функций, развитию контрактур и деформации конечности и может сопровождаться болезненными мышечными спазмами. Лечение спастичности необходимо в тех случаях, когда она ухудшает двигательные функции пациентов, вызывает боль и неприятные ощущения, затрудняет уход. Для лечения спастичности используют нервно-мышечную электростимуляцию, физиотерапию, локальные инъекции ботулинического токсина типа А [10].

После инсульта нередко развиваются артропатии суставов паретичных конечностей, что может привести к образованию контрактур, значительно ограничению объема активных и пассивных движений, суставным болям. При артропатиях назначают теплотечение, вакуумный или турбулентный массаж, обезболивающие электрофизиопроцедуры (синусоидальные модулированные токи, диадинамические токи, чрескожную электронейростимуляцию, электро- или фонофорез лекарственных веществ), лечебную гимнастику [5].

В течение первого года после инсульта контрактуры возникают в паретичных конечностях в 60% случаев [9]. Чаще контрактуры развиваются в локтевых и лучезапястных суставах. Важную роль в лечении и профилактике развития контрактур играют правильное позиционирование пациентов, частая смена положения в постели, выполнение медленных пассивных движений в суставах пора-

женных конечностей посредством здоровой руки или при помощи родственников.

### **Когнитивные нарушения после инсульта**

Распространенной причиной инвалидизации после инсульта являются когнитивные нарушения (КН) [11]. Однако на практике КН часто недооценивают или игнорируют. Понимание патогенетических механизмов развития КН после инсульта, их своевременная диагностика и эффективное лечение позволяют улучшить качество жизни пациентов, перенесших инсульт, повысить их трудоспособность, увеличить самостоятельность в быту.

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) развиваются у 24–70% пациентов [12–15]. Считается, что в пожилом возрасте риск ПИКН особенно высок [16]. В возрасте 60–69 лет постинсультная деменция развивается у 15% пациентов, в возрасте 70–79 лет – у 26%, старше 80 лет – у 36% пациентов [17]. В то же время высокий интеллектуальный уровень снижает риск ПИКН [18]. У пациентов, занятых в основном физическим трудом, ПИКН развиваются чаще, чем у пациентов, связанных с интеллектуальной деятельностью. У курильщиков и пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий после инсульта риск возникновения КН повышается [19]. Повторный инсульт, наличие повреждения головного мозга в анамнезе увеличивают риск развития ПИКН [20]. Так, постинсультная деменция после первого инсульта отмечается в 10% случаев, после повторного – в 30%. В свою очередь развитие деменции после инсульта повышает риск повторных нарушений мозгового кровообращения [21]. Это подтверждает важность своевременной коррекции факторов сосудистого риска.

Ранее все КН, возникшие после инсульта, считались сосудистыми [22]. Однако впоследствии было установлено, что ПИКН могут иметь не только сосудистый, но и дегенеративный, альцгеймеровский генез. Согласно



клиническим данным, признаки болезни Альцгеймера выявляют у каждого третьего пациента с ПИКН [23]. Результаты аутопсии головного мозга у пациентов с постинсультной деменцией свидетельствуют о сочетании цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера в 50% случаев [24]. На преимущественно сосудистое происхождение КН указывают снижение темпа познавательной деятельности, колебания концентрации внимания, недостаточность управляющих (лобных) функций головного мозга [25].

В целях диагностики когнитивных расстройств необходимо использовать нейропсихологические методы исследования. При этом важно уточнять у родственников состояние высших мозговых функций пациента до инсульта. Установлено, что постинсультные КН развиваются в первые 3–6 месяцев после перенесенного церебрального инфаркта или кровоизлияния [26].

Нелекарственные и лекарственные методы, направленные на профилактику инсульта, предупреждают развитие ПИКН [25]. Среди нелекарственных методов большое значение имеют контроль массы тела, уровня холестерина и глюкозы, артериального давления, диета с низким содержанием холестерина и легкоусвояемых углеводов, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, физическая и умственная активность, когнитивный тренинг. Результаты крупного длительного исследования с участием 2932 пациентов молодого возраста продемонстрировали, что на фоне здорового образа жизни уменьшается риск развития КН в старшем возрасте [27]. В другом масштабном популяционном исследовании с участием 6249 пациентов показано, что оптимальная антигипертензивная терапия снижает риск развития КН на 8% в год у лиц моложе 75 лет [28].

### **Нейрометаболическая терапия для пациентов, перенесших инсульт: возможности цитиколина**

Для метаболической поддержки процессов нейропластичности и нейрорепарации в восстано-

вительном периоде инсульта активно применяются препараты, положительно влияющие на ключевые клеточные биохимические процессы, которые обеспечивают выживание нейронов, их адаптацию к изменившимся условиям, компенсаторный нейро- и ангиогенез [9].

Вопрос о возможностях нейрометаболической терапии при ПИКН остается дискуссионным. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и мемантин показали эффективность при деменции преимущественно альцгеймеровского типа [29–32]. Указанные препараты назначают и при сосудистой деменции, но в этом случае их эффективность несколько ниже. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин могут использоваться в лечении постинсультной деменции преимущественно смешанного генеза (сосудистого + альцгеймеровского). Они улучшают отдельные когнитивные функции (управляющие функции, внимание, память), но не оказывают достоверного влияния на самостоятельность в повседневной жизни. Среди возможных побочных эффектов ингибиторов ацетилхолинэстеразы – желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и снижение массы тела, которые полностью исчезают при отмене препарата. При хорошей переносимости ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы или мемантин назначают пациентам с деменцией на постоянной основе. При легких и умеренных ПИКН ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин неэффективны [24]. Поэтому пациентам с легкими и умеренными сосудистыми, смешанными и дегенеративными когнитивными нарушениями назначают другие нейрометаболические препараты, улучшающие когнитивные функции.

В арсенале современного врача имеется множество препаратов, улучшающих когнитивные функции [33]. Однако эффективность ряда препаратов при КН остается дискуссионной [34]. Клинический интерес представляют препараты,

эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. К таким препаратам относится цитиколин.

Химическое соединение, которое входит в состав препарата цитиколин, называется цитидин 5'-дифосфат холин (ЦДФ-холин). ЦДФ-холин – необходимое промежуточное соединение для синтеза фосфатидилхолина, входящего в структуру клеточной мембраны [35, 36]. При ишемии головного мозга фосфатидилхолин разрушается до свободных жирных кислот и свободных радикалов, которые оказывают токсическое, повреждающее действие на ткань головного мозга. В исследованиях на моделях животных показано, что ЦДФ-холин защищает клеточные мембраны нейронов и митохондрий за счет усиления синтеза и восстановления фосфолипидов. Кроме того, в условиях ишемии головного мозга ЦДФ-холин может препятствовать повреждению клеточной мембраны за счет подавления процессов высвобождения свободных жирных кислот. ЦДФ-холин ингибирует апоптоз, ассоциированный с церебральной ишемией и нейродегенерацией, и оказывает нейропротективный эффект [35, 36]. Таким образом, цитиколин приводит к быстрому восстановлению поврежденных мембран нейронов и мембран митохондрий в условиях ишемии.

ЦДФ-холин – соединение, выделенное и синтезированное японскими учеными [37]. Изначально данное соединение использовалось для лечения пациентов с инсультом. Впоследствии лекарственное вещество цитиколин стали широко использовать в разных странах не только при острых, но и хронических цереброваскулярных заболеваниях [35, 36, 38]. Показано, что цитиколин эффективен при сосудистых, нейродегенеративных и смешанных когнитивных нарушениях, травмах головы, глаукоме, амблиопии. В комбинации с препаратами леводопы цитиколин может назначаться при болезни Паркинсона. На сегодняшний день цитиколин – одно из самых часто назна-



чаемых лекарственных средств при цереброваскулярных заболеваниях [39]. Интерес к использованию цитиколина в восстановительном периоде инсульта обусловлен данными о его положительном влиянии на КН [40].

В 2004 г. были опубликованы результаты систематического кокрейновского обзора по эффективности и безопасности цитиколина в лечении когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений у пациентов пожилого возраста с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [35]. Авторы рассмотрели и проанализировали исследования с 1970-х гг. до 2003 г. В систематический обзор было включено 14 европейских рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых участвовали пожилые пациенты с КН вследствие хронического цереброваскулярного заболевания. Перед авторами обзора стояла задача оценить влияние терапии цитиколином на внимание, память, поведение и когнитивный контроль, общее состояние пациента, а также определить безопасность цитиколина и его возможные побочные эффекты. Исследования отличались по дизайну, методам и критериям включения пациентов, дозам цитиколина, продолжительности терапии и наблюдения за пациентами, тяжести и типу когнитивных нарушений, возрасту пациентов. В 12 работах, включенных в обзор, были представлены пациенты с легкими и умеренными сосудистыми КН, сосудистой деменцией, а в двух исследованиях – пациенты как с сосудистыми КН, так и с болезнью Альцгеймера. Возраст пациентов варьировался от 55 до 70 лет, причем в более ранних исследованиях участвовали более молодые пациенты. Средний возраст составил 60 лет. К участию в более поздних исследованиях допускались пациенты с депрессией. В более ранних исследованиях наличие данного расстройства относилось к критериям невключения. Цитиколин назначали в дозах от 100 до 1000 мг ежедневно. Способы введения препарата

также отличались (перорально или парентерально). Продолжительность терапии цитиколином составила от 20 дней до трех месяцев. Максимальный период наблюдения – три месяца.

При анализе данных авторы систематического обзора использовали статистические модели фиксированного эффекта и среднее стандартизированное отклонение. Были получены следующие результаты.

**Внимание.** Тесты на внимание применялись у 760 пациентов, из них 369 получали терапию цитиколином, 391 – плацебо. Суммарный эффект от терапии цитиколином составил -0,08 [95%-ный доверительный интервал (ДИ) -0,23–0,06]. Сделано заключение, что терапия цитиколином улучшает внимание, но статистически незначимо.

**Память.** Тесты на память применялись у 894 пациентов, из них 441 пациент получал терапию цитиколином, 453 – плацебо. Суммарный эффект от терапии цитиколином составил 0,39 [95% ДИ 0,10–0,68]. Полученный результат подтверждает, что цитиколин достоверно улучшает память.

**Поведенческие нарушения.** Поведенческие шкалы использовались у 814 пациентов, из них 397 получали терапию цитиколином, 417 – плацебо. Суммарный эффект от терапии цитиколином составил -0,70 [95% ДИ -1,20–0,20]. Сделан вывод, что цитиколин благоприятно влияет на поведение пациентов. **Общее клиническое состояние.** Общее клиническое состояние анализировалось у 217 пациентов. Из них 115 пациентов получали цитиколин, 102 – плацебо. Суммарный эффект от терапии цитиколином по сравнению с плацебо (статистический метод – Peto Odds Ratio) составил 8,89 [95% ДИ 5,19–15,22], что отражает небольшой положительный эффект цитиколина на общее состояние пациентов.

**Безопасность и переносимость терапии цитиколином.** Проведен анализ переносимости терапии у 891 пациента. 452 получали цитиколин, 439 – плацебо. Показатель отсутствия побочных эффектов

на фоне применения цитиколина по сравнению с плацебо (статистический метод – Peto Odds Ratio) составил 1,61 [95% ДИ 0,98–2,65]. Побочные эффекты при использовании цитиколина регистрировались реже, чем на фоне применения плацебо. Сделан вывод, что терапия цитиколином безопасна и хорошо переносится пациентами. Авторы обзора подчеркнули, что в целом цитиколин оказывает умеренное устойчивое положительное влияние на КН, особенно на память, интеллект и когнитивный контроль. Целесообразны дальнейшие исследования с более длительными периодами наблюдения за пациентами (более трех месяцев). В 2015 г. были опубликованы результаты итальянского открытого многоцентрового исследования IDEALE (Studio di intervento nel decadimento vascolare lieve) [41]. Особенность данного исследования заключалась в длительном периоде наблюдения за пациентами (девять месяцев).

Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности цитиколина (его пероральной формы) при сосудистых КН у пожилых людей. Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- ✓ возраст  $\geq 65$  лет;
- ✓ результат тестирования по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС)  $\geq 21$  баллов или субъективные когнитивные расстройства (жалобы пациента на снижение памяти в отсутствие нарушений по КШОПС);
- ✓ наличие сосудистого повреждения головного мозга по данным нейровизуализации.

Для оценки функциональной активности пациентов использовались две шкалы – «Активность в повседневной жизни» (АПЖ) и «Инструментальная активность в повседневной жизни» (ИАПЖ). В исследовании участвовали 349 пациентов из шести регионов Италии. Терапию цитиколином получали 265 пациентов (122 мужчины и 143 женщины) в возрасте от 65 до 94 лет (средний возраст –  $79,9 \pm 7,8$  года). В контрольную группу вошли 84 пациента





(36 мужчин и 48 женщин) в возрасте от 67 до 90 лет (средний возраст –  $78,9 \pm 7,01$  года). Они принимали цитиколин 500 мг перорально два раза в день в течение исследования.

В группе цитиколина по КШОПС не зафиксировано достоверно значимых изменений к третьему и девятому месяцу наблюдения ( $22,4 \pm 4$  балла изначально;  $22,7 \pm 4$  балла – на третьем месяце наблюдения;  $22,9 \pm 4$  балла – на девятом месяце наблюдения). Прослеживалась лишь незначительная тенденция к улучшению когнитивных функций на девятом месяце. В контрольной группе зарегистрировано ухудшение когнитивных функций по КШОПС (21,5 балла изначально; 20,4 балла – на третьем месяце наблюдения; 19,6 балла – на девятом месяце наблюдения; -1,9 балла – при сравнении результатов изначально и на девятом месяце наблюдения).

Достоверные различия по КШОПС установлены между группой цитиколина и контрольной группой на третьем ( $p < 0,0001$ ) и девятом месяце наблюдения ( $p < 0,0001$ ). На третьем и девятом месяце наблюдения результаты по КШОПС были достоверно лучше в группе цитиколина, чем в группе контроля. Различия по шкалам АПЖ, ИАПЖ между терапевтической и контрольной группами на третьем и девятом месяце наблюдения не достигли статистической значимости.

На фоне лечения цитиколином к третьему и девятому месяцу более молодые пациенты (от 65 до 74 лет) по сравнению со старшими возрастными группами (75–84 года и старше 85 лет) демонстрировали более высокие показатели по всем шкалам. Однако различия не достигли статистической значимости.

На фоне терапии цитиколином не зафиксировано серьезных побочных эффектов. Кратковременное ощущение возбуждения или беспокойства наблюдалось у 5,6% пациентов, расстройство желудочно-кишечного тракта – у 4,5%, головная боль – у 3,6% пациентов.

Авторы исследования сделали вывод, что цитиколин эффективен

и хорошо переносится при умеренных сосудистых КН. Он может быть рекомендован для широкого использования в повседневной клинической практике. Авторы рекомендуют цитиколин при умеренных сосудистых КН.

J. Álvarez-Sabín и соавт. в 2013 г. [42] и 2016 г. [43] опубликовали результаты длительного наблюдения за пациентами, получавшими цитиколин. В исследовании участвовали пациенты, впервые перенесшие ишемический инсульт. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности длительной терапии цитиколином у пациентов с сосудистыми КН и перенесенным ишемическим инсультом. В 2013 г. были опубликованы результаты наблюдения за пациентами в течение шести и 12 месяцев после инсульта. В 2016 г. авторы опубликовали результаты двухлетнего наблюдения за пациентами. На шестом и 12-м месяце наблюдения у пациентов группы цитиколина в отличие от пациентов контрольной группы отмечалось значимое улучшение внимания, управляющих функций и зрительно-пространственной ориентации. Через два года наблюдения качество жизни пациентов группы цитиколина превосходило таковое пациентов контрольной группы. Более старший возраст и отсутствие терапии цитиколином ассоциировались с более низким качеством жизни. Показано, что длительная терапия цитиколином достоверно значимо улучшает когнитивный статус пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Установлено, что применение цитиколина в восстановительном периоде инсульта улучшает двигательную активность пациентов с центральными парезами и параличами [44], что, вероятно, также связано с его влиянием на процессы нейропластичности.

В серии двойных слепых контролируемых исследований изучали влияние цитиколина на восстановление двигательных функций у пациентов с гемиплегией, гемипарезом вследствие ишемического или геморрагического инсульта. В одном исследовании

участвовало 165 пациентов, перенесших инсульт до 12 месяцев назад (в большинстве случаев – менее трех месяцев назад) [45]. Пациенты получали цитиколин в дозе 1,0 или 0,25 г/сут внутривенно или плацебо в течение восьми недель на фоне стандартной программы физической реабилитации. В обеих группах цитиколина отмечалось более выраженное восстановление движений в руках по сравнению с группой плацебо. При этом терапевтический эффект наблюдался уже в течение первых четырех недель.

В другом исследовании участвовали 258 пациентов с гемиплегией или гемипарезом, перенесших инсульт в течение предыдущих 12 месяцев (в большинстве случаев – менее трех месяцев назад) [46]. Пациенты получали цитиколин в дозе 1 г/сут внутривенно или плацебо в течение восьми недель. Более выраженное восстановление, преимущественно в верхних конечностях, имело место в группе цитиколина. Различия динамики симптомов в верхних и нижних конечностях, возможно, объясняется физиологическими различиями темпов восстановления. Следует отметить, что эффект терапии цитиколином наблюдался в том числе у пациентов с длительной гемиплегией (более пяти месяцев после инсульта).

К российским препаратам цитиколина относится Нооцил. Препарат выпускается в форме раствора для приема внутрь, в виде флаконов по 10 мл, при этом в 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина. При постинсультных и иных сосудистых КН препарат Нооцил принимают внутрь по 500–2000 мг/сут (5–10 мл один-два раза в день).

Исходя из результатов европейских исследований, при постинсультных, сосудистых КН рекомендуется проводить терапию цитиколином не менее трех месяцев [35, 41–43]. Препарат Нооцил показан в восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсульта, при когнитивных и поведенческих нарушениях вследствие дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга.



## Заключение

Лечение постинсультных неврологических расстройств следует начинать на ранних стадиях, в первые три месяца после инсульта, поскольку именно в этот период происходит наиболее активное восстановление нарушенных функций. Двигательные расстройства и ПИКН – распространенные причины нетрудоспособности взрослого населения. Диагноз

ПИКН устанавливается при наличии причинно-следственной и временной связи между инсультом и КН.

При двигательных расстройствах и ПИКН лечение должно быть комплексным и включать нелекарственные методы, терапию сердечно-сосудистых заболеваний, физическую реабилитацию и нейрометаболическую терапию. Согласно данным международных

исследований, цитиколин высоко эффективен и безопасен при КН сосудистого и смешанного генеза, постинсультных КН. Кроме того, препарат улучшает восстановление двигательных нарушений после инсульта. Цитиколин оказывает нейропротективный эффект и препятствует повреждению мембран нейронов и мембран митохондрий в условиях ишемии головного мозга. \*

## Литература

1. Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 2. P. 182–187.
2. Towfighi A., Saver J.L. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead // *Stroke.* 2011. Vol. 42. № 8. P. 2351–2355.
3. Mackay J., Mensah G.A. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization, 2004.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003. № 8. С. 4–9.
5. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // *Доктор.ру.* 2013. № 5. С. 2–7.
6. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. Возможности медикаментозной коррекции цитиколином (Цераксоном) // *Нервные болезни.* 2011. № 2. С. 16–19.
7. Захаров В.В., Громова Д.О. Ведение пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. № 39. С. 12–18.
8. Bowden M.G., Woodbury M.L., Duncan P.W. Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: future directions for rehabilitation clinical trials // *Curr. Opin. Neurol.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 37–42.
9. Громова Д.О., Захаров В.В. Вопросы ведения пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16. № 4. С. 8–16.
10. Хатькова С.Е. Лечение спастичности после инсульта // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010. № 3. С. 76–80.
11. Головачева В.А., Головачева А.А. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. Т. 10. № 2. С. 88–94.
12. Lisabeth L.D., Sanchez B.N., Baek J. et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans // *Stroke.* 2014. Vol. 45. № 4. P. 1096–1101.
13. Yu K.H., Cho S.J., Oh M.S. et al. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea // *Stroke.* 2013. Vol. 44. № 3. P. 786–788.
14. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
15. Rist P.M., Chalmers J., Arima H. et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke // *Stroke.* 2013. Vol. 44. № 7. P. 1790–1795.
16. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
17. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Нейропротекторная терапия в реабилитации больных с постинсультными когнитивными нарушениями и в профилактике деменции при хронических сосудистых заболеваниях мозга // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2011. № 1. С. 23–26.
18. Wu Y., Wang M., Ren M. et al. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke // *J. Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 20. № 10. P. 1406–1410.
19. Sahathevan R., Brodtmann A., Donnan G.A. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review // *Int. J. Stroke.* 2012. Vol. 7. № 1. P. 61–73.
20. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. № 11. P. 1006–1018.
21. Sibolt G., Curtze S., Melkas S. et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013. Vol. 84. № 7. P. 722–726.
22. Erkinjuntti T. Cerebrovascular dementia: pathophysiology, diagnosis and treatment // *CNS Drugs.* 1999. Vol. 12. P. 35–48.
23. Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology.* 2000. Vol. 54. № 5. P. 1124–1131.
24. Jellinger K.A. The enigma of mixed dementia // *Alzheimers Dement.* 2007. Vol. 3. № 1. P. 40–53.



25. Sun J.H., Tan L., Yu J.T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management // *Ann. Transl. Med.* 2014. Vol. 2. № 8. P. 90–93.
26. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Work Group // *Neurology*. 1993. Vol. 43. № 2. P. 250–260.
27. Reis J.P., Loria C.M., Launer L.J. et al. Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife // *Ann. Neurol.* 2013. Vol. 73. № 2. P. 170–179.
28. Haag M.D., Hofman A., Koudstaal P.J. et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study // *Neurology*. 2009. Vol. 72. № 20. P. 1727–1734.
29. Birks J., Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 4. CD004746.
30. Rockwood K., Mitnitski A., Black S.E. et al. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia // *Can. J. Neurol. Sci.* 2013. Vol. 40. № 4. P. 564–571.
31. Ballard C., Sauter M., Scheltens P. et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 9. P. 2561–2574.
32. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 2. CD003154.
33. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии // *Нервные болезни*. 2015. № 1. С. 16–22.
34. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. № 11. Приложение 3. С. 61–67.
35. 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. Vol. 2. CD000269.
36. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.Á. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline // *Stroke*. 2011. Vol. 42. Suppl. 1. P. S33–S35.
37. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 2. CD000269.
38. Secades J.J., Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1995. Vol. 17. Suppl. B. P. 1–54.
39. Secades J.J. Citicoline in the treatment of cognitive impairment // *J. Neurol. Exp. Neurosci.* 2019. Vol. 5. № 1. P. 14–26.
40. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Цитиколин при ишемическом инсульте: от острого периода к реабилитации // *Медицинский совет*. 2015. № 18. С. 6–10.
41. Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study // *Clin. Interv. Aging*. 2013. Vol. 8. P. 131–137.
42. Álvarez-Sabín J., Ortega G., Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // *Cerebrovasc. Dis.* 2013. Vol. 35. № 2. P. 146–154.
43. Álvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O. et al. 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. Vol. 17. № 3. P. 390.
44. Secades J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature // *Rev. Neurol.* 2012. Vol. 54. № 3. P. 173–179.
45. Hazama T., Hasegawa T., Ueda S., Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia // *Int. J. Neurosci.* 1980. Vol. 11. № 3. P. 211–225.
46. Ueda S., Hasegawa T., Ando K. et al. Evaluation of the pharmacological effect of CDP-choline injection in post-stroke hemiplegia. Double-blind comparative study using the Hemiplegia Function Test (12-grade evaluation method) // *Strides Med.* 1994. Vol. 170. P. 297314.

## Neurometabolic Therapy of Stroke Recovery Period

V.A. Golovachyova, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Veronika A. Golovachyova, xoxo.veronicka@gmail.com

*Not only motor but also cognitive disorders lead to disability and loss of independence in everyday life. However, in clinical practice, the treatment of cognitive functions in stroke patients is not always given due attention. The article describes the principles of treatment of motor disorders in such patients. The issues of pathogenesis, risk of development, prevention and diagnosis of post-stroke cognitive impairments (PSCI) are analyzed. Treatment of PSCI and motor disorders should begin in the recovery period of a stroke. It is necessary to use a combination of non-medicinal and medicinal methods. Neurometabolic therapy increases the activity of neuroplasticity, neuro- and angiogenesis. As a neurometabolic therapy, it is advisable to use citicoline. In clinical studies, the drug has demonstrated efficacy and safety in patients with cognitive, behavioral and motor disorders in the recovery period of stroke.*

**Key words:** post-stroke, vascular cognitive impairments, the recovery period of stroke, treatment, citicoline, Noocil





# Нооцил<sup>®</sup>

Цитиколин

Раствор для приема внутрь  
100 мг/мл, 10 мл

**Надежная защита нейронов  
головного мозга**



# Ишемический инсульт у женщин: специфические факторы риска развития и особенности вторичной профилактики

Ю.А. Старчина, к.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Александровна Старчина, yul-starchina@yandex.ru

Для цитирования: Старчина Ю.А. Ишемический инсульт у женщин: специфические факторы риска развития и особенности вторичной профилактики // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 29. С. 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-29-32-40

*При прогнозировании сердечно-сосудистого риска, профилактике и лечении ишемического инсульта необходимо учитывать такой фактор, как женский пол. К специфическим факторам риска развития ишемического инсульта у женщин относятся уровень эндогенных гормонов, возраст наступления менархе, беременность, прием оральных контрацептивов и менопауза. Ведущую роль в ведении больных, перенесших ишемический инсульт, играет вторичная профилактика повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендован прием лекарственных препаратов (антитромбоцитарных или антикоагулянтов, статинов, антигипертензивных), эффективность и частота назначения которых могут также зависеть от пола.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, факторы риска развития, вторичная профилактика инсульта, гендерные особенности, женский пол, менархе, беременность, менопауза, эстрадиол, тестостерон, заместительная гормональная терапия

Инсульт является третьей по частоте причиной смерти женщин в России (по данным Росстата) и США после сердечно-сосудистых причин и злокачественных новообразований и основной причиной инвалидности [1, 2]. Несмотря на то что риск развития ишемического инсульта (ИИ) выше у мужчин, женщины характеризуются большей инвалидизацией после перенесенного ИИ, худшими показателями качества жизни в отношении психического здоровья и повседневного функционирования и на 30% реже получают терапию с использованием тромболитика [1, 2]. Кроме того, в возрастных категориях моложе 34 и старше 75 лет частота инсульта у женщин выше, чем у мужчин, что в совокупности

с более высокой продолжительностью жизни женщин приводит к существенному увеличению бремени инсульта именно в женской популяции [1–3]. Между тем женщины недостаточно представлены в клинических исследованиях, посвященных цереброваскулярным и сердечно-сосудистым заболеваниям. В 1970-х гг. доля лиц женского пола не превышала 9% общего количества участников исследований. Лишь в 2004 г. были опубликованы, а в 2007 г. обновлены Руководящие принципы по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Это был своего рода вызов общепринятому мнению, что лечить женщин с сосудистыми заболеваниями следует так же, как мужчин. Впервые было обращено внимание на то, что женщины не-

достаточно представлены в клинических исследованиях. После этого все больше женщин стали включать в исследования, посвященные изучению данной проблемы, и публиковать более специфический для женского пола анализ результатов [3, 4]. Например, фибрилляция предсердий (ФП) чаще встречается у мужчин, чем у женщин (1,1 против 0,8%), но ежегодный риск тромботических событий у женщин в два раза выше (3,5 против 1,8%). При этом женщины с фибрилляцией предсердий пероральную терапию антикоагулянтами получают значительно реже, чем мужчины, поскольку на момент развития ИИ они обычно старше мужчин и нередко лишены помощи и поддержки со стороны ухаживающих лиц [4]. Большинство случаев ИИ можно объяснить традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, которые распространены как у мужчин, так и у женщин: артериальной гипертензией (АГ), гиперлипидемией, сахарным диабетом, мерцательной аритмией и курением. Тем не менее ряд факторов риска инсульта специфичен для женщин. В частности, имеются в виду уровни эндогенных гормонов, экзогенная гормональная терапия, беременность, возраст наступления менархе и менопаузы [1, 2].

## Уровни эндогенных половых гормонов

Данные о взаимосвязи уровней эндогенных половых гормонов и риска развития ИИ у женщин



относительно ограничены. Уровни эстрогена изменяются во время менструального цикла и драматически снижаются в перименопаузе. Согласно результатам исследования Н.Н. Holmegard и соавт. [5], ни высокие, ни низкие уровни эстрадиола не связаны с повышенным риском ишемического инсульта (ИИ). В пременопаузе пациентки в нижнем 10-м перцентиле уровня эстрадиола имеют более чем двукратное увеличение риска развития ИИ. Но эти выводы основаны на небольшом числе случаев. Между уровнем эстрадиола в постменопаузе и риском ИИ ассоциаций не выявлено.

Аналогичные данные получены во французском исследовании с участием женщин в возрасте 65 лет [6]. В исследовании J.S. Lee и соавт. [7] женщины с самым высоким индексом свободного эстрогена имели более значительный скорректированный по времени риск ИИ, но показатель не был независимым от стандартных факторов риска, включая АГ, сахарный диабет и ожирение.

Наконец, метаанализ трех доступных исследований не выявил ассоциации, которая свидетельствовала бы о связи уровня эстрадиола с риском развития ИИ [5].

Уровни тестостерона у женщин более стабильны, чем уровни эстрогена, и относительно постоянны в возрасте от 30 до 70 лет. У мужчин низкий уровень тестостерона ассоциируется с увеличенным риском инсульта. Для женщин такой взаимосвязи не установлено [5], в том числе в упоминавшемся французском исследовании [6].

Кроме того, исследователи изучали влияние уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА), гормона надпочечников, используемого для синтеза эстрогена и тестостерона. Низкий уровень ДГЭА ассоциировался с повышенным риском ИИ примерно на 40% у женщин с самым низким ДГЭА после корректировки с учетом других факторов риска [8]. Уровень ДГЭА при развитии ИИ также ассоциировался с тяжестью инсульта в исследовании инсульта у постменопаузальных женщин, госпитализированных в стационар [9].

Результаты исследования с участием женщин, подвергавшихся коронарной ангиографии, показали, что более низкие уровни ДГЭА обусловлены увеличением сердечно-сосудистой смерти, включая смерть от инсульта [10].

Таким образом, необходимы дополнительные проспективные исследования влияния уровней эндогенных половых гормонов на риск развития инсульта у женщин, особенно с использованием более чувствительных методов оценки уровня гормонов, с участием групп высокого риска развития инсульта.

### Возраст наступления менархе

В ряде исследований показано, что более ранний возраст менархе связан с большим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и более высокой смертностью. Однако в совокупности полученные данные противоречивы, а в отношении риска развития ИИ весьма ограничены.

В исследовании D. Сапоу и соавт. наблюдалась U-образная связь между возрастом менархе и цереброваскулярными заболеваниями [11]. Женщины, у которых менархе наступило в возрасте  $\leq 10$  лет, были подвержены более высокому риску развития инсульта во взрослом возрасте (на 16%) по сравнению с теми, у кого менархе наступило в 13 лет. Однако женщины, пережившие менархе в возрасте старше 17 лет, также имели более высокий риск развития инсульта (на 17%) [11]. У женщин с ранним менархе могут наблюдаться гормональные нарушения, например повышенное содержание эстрадиола, потенциально опосредованное ожирением в детском возрасте. Время наступления менархе связано с риском сахарного диабета 2-го типа. Подобная ассоциация может быть связана с детским ожирением и эндокринопатией. Несмотря на то что исследователи пытались контролировать факторы, потенциально влияющие на результат (например, индекс массы тела), ожирение, возможно, присутствовало до начала менархе, что осложнило выводы о причинах и последствиях [1, 2, 11].

### Возраст наступления естественной и хирургической менопаузы

Женщины репродуктивного возраста имеют более низкий риск ССЗ по сравнению с мужчинами того же возраста и сходного образа жизни, но женщины с ранней менопаузой имеют повышенный сердечно-сосудистый риск [12].

Недавний метаанализ показал, что ранний возраст наступления естественной менопаузы (до 45 лет) связан с несколько более высоким риском общей смертности от ССЗ (на 12%), чем начало в возрасте 45 лет или позже. Вместе с тем в отношении смертности от инсульта подобная связь не подтвердилась [13].

Хирургическая менопауза, двусторонняя овариэктомия с гистерэктомией или без нее также ассоциируются с более высоким риском ССЗ [14, 15].

В исследовании здоровья медсестер двусторонняя овариэктомия в возрасте до 50 лет была обусловлена увеличением смертности от ССЗ у женщин, особенно у тех, кто не использовал заместительную гормональную терапию [16]. Конкретные механизмы, отвечающие за связь между сроками наступления менопаузы и риском ССЗ, неясны. Однако резкое увеличение риска развития ССЗ после наступления менопаузы позволяет говорить о защитной функции гормонов яичников [17]. Эстроген блокирует печеночную липазу [18]. Снижение уровня эндогенного эстрогена в менопаузе может неблагоприятно отразиться на уровнях липидов и сердечно-сосудистом риске. При менопаузе снижается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышается уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, а также изменяется состав ЛПВП – увеличивается количество мелких частиц ЛПВП, обеспечивающих меньшую защиту сердечно-сосудистой системы по сравнению с крупными частицами ЛПВП [19]. Дислипидемия в менопаузе может впоследствии способствовать прогрессированию атеросклероза.

В кросс-секционном популяционном исследовании более длитель-



ный период репродуктивной жизни и более продолжительный период от менархе до менопаузы ассоциировались с более низким десятилетним риском ССЗ, оцененным по Фрамингемской шкале риска у женщин в постменопаузе [20].

В проспективном когортном исследовании здоровья медсестер более короткая продолжительность репродуктивной жизни была связана с более высоким риском инсульта, а также ССЗ, что, вероятно, вызвано более ранним возрастом наступления менопаузы (естественной или хирургической) [21].

### Экзогенные эстрогены и риск развития инсульта

По данным Всемирной организации здравоохранения (2014 г.), гормональные контрацептивы, включая пероральные, трансдермальные и вагинальные, достаточно эффективны и используются во всем мире более чем 100 млн женщин. Различные формы содержат одновременно эстроген и прогестерон или только прогестерон и назначаются в виде таблеток, пластырей и вагинальных колец. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие эстроген и прогестерон, – потенциальные протромбогены [22] и исторически ассоциируются с повышенным риском ССЗ, причем эффект дозозависим [23, 24]. Большинство КОК содержат < 50 нг, а некоторые всего 15 нг эстрогена. Авторы, оценивающие риск приема эстроген-содержащих оральных контрацептивов второго и третьего поколения, продолжают сообщать о 60–80%-ном увеличении риска развития инфаркта миокарда или ИИ среди женщин, использующих КОК [24–27].

В исследовании J.P. Baillargeon прием КОК второго поколения ассоциировался с увеличением риска развития ИИ в 2,54 раза, а применение КОК третьего поколения – с увеличением риска ИИ в 2,03 раза [28].

Только гестагенные гормональные контрацептивы не ассоциируются с повышенным риском ИИ, хотя данные ограничены [24, 29].

Непероральные способы приема КОК, включая вагинальное кольцо и контрацептивные пластыри, предположительно связаны с тем

же риском, что и пероральные контрацептивы [30].

Риск развития инсульта при использовании КОК возрастает при наличии других сердечно-сосудистых факторов риска (курение, возраст старше 35 лет, мигрень с аурой).

Мигрень с аурой относится к распространенным заболеваниям у молодых женщин, а риск инсульта у пациентов с мигренью с аурой увеличивается в два раза [31]. Женщины с мигренью, которые также используют КОК, имеют еще повышенный риск развития ИИ (в 7,02 раза), а сочетание мигрени с аурой, приема КОК и курения увеличивает риск ИИ в десять раз [31]. Эксперты Международной целевой группы общества головной боли советуют женщинам с мигренью с аурой жестко контролировать все изменяемые факторы риска, включая курение и АГ, и использовать другие способы контрацепции [25].

Гормональные контрацептивы применяются миллионами женщин, и для большинства женщин с низким цереброваскулярным риском риск развития инсульта, связанного с приемом КОК, даже ниже, чем риск инсульта во время беременности. Однако существует четкая связь между гормональным методом контрацепции и ИИ, которая усугубляется дополнительными факторами риска. Хотя содержание в таблетке КОК 30 нг эстрогена считается безопасной и эффективной гормональной контрацепцией, перед назначением КОК необходимо оценить риск ИИ и дополнительные факторы риска. У пациентов высокого риска следует рассмотреть возможность использования негормональной контрацепции либо чисто прогестагенных контрацептивов [1].

### Постменопаузальная заместительная гормональная терапия и риск инсульта

Проспективные обсервационные и рандомизированные исследования последовательно демонстрируют повышенный риск инсульта, особенно ишемического, при пероральной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе. Увеличение риска инсульта

при приеме эстрогенов с прогестагенным компонентом или без него составляет от 27 до 39% [32]. В исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» пациентки, принимавшие комбинированную ЗГТ, демонстрировали увеличение риска развития инсульта всех типов в 1,31 раза, а ИИ – в 1,44 раза [33].

В другом исследовании ЗГТ препаратами, содержащими только эстроген, сопровождалась увеличением риска развития инсульта любого типа в 1,37 раза, а ИИ – в 1,55 раза [34].

Хотя некоторые данные указывают на связь между сроками начала гормональной терапии и ишемической болезнью сердца, время, прошедшее после менопаузы, не ассоциируется с различиями в частоте инсульта ни в наблюдательных [32], ни в клинических исследованиях [35]. Частота инсульта относительно низка у молодых женщин (возраст 50–59 лет). При этом два дополнительных случая инсульта на 10 000 женщин в год связаны с приемом ЗГТ. Наблюдается дозозависимый эффект с показателем относительного риска развития ИИ 0,93 при приеме дозы эстрогена 0,3 мг, 1,54 для дозы 0,625 мг и 1,62 для 1,25 мг [32]. Подобные результаты имели место и в отношении вторичной сердечно-сосудистой профилактики.

Лишь ограниченные данные доступны в отношении определения риска ИИ при приеме трансдермальных эстрогенов, которые связаны с более низким риском развития венозной тромбоэмболии. В популяционном исследовании текущее использование трансдермальной гормональной терапии не ассоциировалось с повышенным риском инсульта (отношение рисков 0,95) [36]. Однако эффект также зависел от дозы: доза эстрадиола менее 50 нг в день не увеличивала риск, а более 50 нг в день способствовала увеличению риска развития инсульта [36].

### Беременность и инсульт

Беременность и околородовый период связаны с существенным повышением риска развития инсульта. По данным литературы, инсульт развивается у 30 из 100 000 беремен-

ных [37]. Период от двух дней до и одного дня после родов и в меньшей степени до шестой недели после родов ассоциируется с повышенным риском ИИ и внутримозгового кровоизлияния [38–40].

В крупном популяционном английском исследовании с участием женщин в возрасте 15–49 лет уровень заболеваемости инсультом составил 25/100 000 человеко-лет у женщин вне периода беременности. Заболеваемость снижалась во время раннего периода беременности, но была в девять раз выше в околородовый период (161,1/100 000 человеко-лет) и в три раза выше в раннем послеродовом периоде (47,1/100 000 человеко-лет) [41].

Риск любого тромботического события, которое включает ИИ, остается увеличенным на протяжении по меньшей мере 12 недель после родов, но точной ассоциации для периода вторых шести недель после родов не установлено. Факторы риска материнского инсульта всех типов включают пожилой возраст (хотя большинство связанных с беременностью инсультов происходят у женщин в возрасте до 35 лет), заболевания сердца, тромбофилию, ревматологические заболевания и серповидно-клеточную анемию. Некоторые из механизмов, лежащих в основе повышенного риска ИИ, включают венозный или артериальный тромбоз из-за гиперкоагуляции, спровоцированной повышенным уровнем эстрогена, гипоперфузию головного мозга, связанную с острой кровопотерей, кардиальную эмболию вследствие обусловленной беременностью кардиомиопатии, эндотелиопатию и вазоспазм [37, 42]. Традиционные факторы риска инсульта имеют меньшее значение во время беременности. Чаще встречаются такие механизмы, как диссекция сонной или позвоночной артерии, парадоксальная кардиальная эмболия через незаросшее овальное окно или синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [42]. Эклампсия и преэклампсия являются сильнейшими факторами риска как ИИ, так и внутримозгового кровоизлияния, на ко-

торое приходится от 24 до 48% всех связанных с беременностью инсультов [38, 39]. Этот риск потенцируется наличием инфекции мочеполовых путей, хронической АГ, протромботическими состояниями и коагулопатиями [42, 43]. Осложнения беременности, в частности гипертензия, гестационный сахарный диабет и преэклампсия, также связаны с долгосрочным риском инсульта [44]. Перенесенная во время беременности преэклампсия увеличивает риск развития ИИ на всю оставшуюся жизнь. Тем не менее этот риск может быть снижен длительным приемом аспирина [45].

Согласно имеющимся данным, у женщин с исходами беременности в виде преждевременных родов и малым для гестационного возраста весом ребенка отмечают более высокие показатели цереброваскулярных событий даже после корректировки на другие осложнения беременности [46].

Для женщин с перенесенным инсультом в анамнезе риск развития повторного инсульта увеличивается в околородовый и послеродовый периоды. Ограниченные данные исследований позволяют предположить абсолютный риск повторных артериальных ишемических инсультов, связанных с беременностью, 0,7%, то есть такой же, как и годовой риск повторного ИИ у молодых взрослых (< 1%) без сердечно-сосудистого риска. Вместе с тем широкий 95%-ный доверительный интервал 0,04–4,4 указывает на необходимость дальнейшего изучения этой ассоциации [47].

Кроме того, абсолютный риск зависит от клинических обстоятельств, наличия факторов сердечно-сосудистого риска или определенной причины инсульта. Риск развития повторного ИИ увеличивается на фоне тромбофилических состояний. Информация об избыточном риске осложнений беременности для матери и ребенка среди женщин с предшествующим ИИ недостаточна.

### Трансгендерные женщины

Трансгендерные индивидуумы – это люди, чья половая идентичность отличается от их пола, полу-

ченного при рождении. Некоторые трансгендерные лица прибегают к гормональной терапии или хирургическим методам смены пола, чтобы получить вторичные половые признаки, соответствующие их сексуальной идентичности. Определенные гормональные методы лечения влияют на частоту развития цереброваскулярных заболеваний. Транс-женщины – люди с исходным мужским полом и женской половой идентичностью. Транс-женщины могут проходить лечение эстрогенами, антиандрогенами или их комбинацией. После орхиэктомии лечение возможно только с использованием эстрогенов [1]. Терапия антиандрогенами предположительно не увеличивает риск инсульта у транс-женщин. Спиринолактон – антиандроген, наиболее часто назначаемый транс-женщинам в США, способен снижать артериальное давление, но не увеличивает риск тромбообразования. Точно так же финастерид, менее часто используемый антиандроген, по-видимому, не увеличивает риск тромботических событий [48].

Прямые данные о влиянии экзогенных эстрогенов на транс-женщин крайне ограничены. Большая часть наших знаний о влиянии экзогенных эстрогенов получена из исследований повышенного риска тромботических осложнений, включая инсульт, у женщин в постменопаузе, использующих постменопаузальную ЗГТ. Проспективные исследования тромботического риска у транс-женщин, получающих терапию эстрогенами, отсутствуют.

Проведенное в 1997 г. в Голландии одноцентровое ретроспективное описательное исследование 816 транс-женщин, получавших в среднем в течение 9,5 года лечение этинилэстрадиолом и антиандрогенным ципротероном ацетатом, показало, что у 45 (5,5%) развился тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, у пяти (0,6%) – транзиторная ишемическая атака. При этом не было зафиксировано ни одного случая ИИ [49].

В бельгийском одноцентровом исследовании «случай – контроль» (2013 г.) участвовали 214 транс-

женщин, получавших терапию эстрогенами в течение шести лет. У 52 (5,1%) из 214 пациенток в процессе гормонального лечения развился тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии. У пяти (2,3%) из 214 транс-женщин во время лечения была диагностирована транзиторная ишемическая атака или цереброваскулярное заболевание. Показатель был выше, чем у сопоставимых по возрасту мужчин контрольной группы [50].

В голландском ретроспективном одноцентровом когортном исследовании частота смертельного инсульта среди 966 транс-женщин со средним периодом наблюдения 19,4 года не отличалась от таковой в общей популяции [51].

Поскольку в настоящее время нет доступных результатов проспективных исследований эстрогенотерапии у транс-женщин, рекомендуется соблюдать настороженность в отношении развития тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза церебральных вен у транс-женщин, получающих терапию эстрогенами. Необходимо оценивать общий сердечно-сосудистый риск. Курящим транс-женщинам рекомендуется избавиться от вредной привычки. Крайне важно обеспечить им соответствующую фармакологическую и психосоциальную поддержку.

Следует помнить, что трансгендерные люди значительно реже, чем их коллеги-цисгендеры, обращаются за медицинской помощью из-за предыдущего негативного взаимодействия с медицинским сообществом и страха стигматизации. Это может привести к поздней диагностике и худшему лечению инсульта [1].

### **Особенности вторичной профилактики ИИ у женщин**

Гендерные различия зарегистрированы при изучении эффектов аспирина, в том числе в отношении адсорбции, биодоступности, противовоспалительного и антитромбоцитарного действия [52]. Тем не менее существенных различий по признаку пола в отношении уменьшения всех основных

сосудистых событий не обнаружено даже при более низких показателях сосудистых событий в женской популяции. В отношении клопидогрела установить специфическую разницу эффективности во вторичной профилактике ИИ для лиц женского пола невозможно, поскольку, например, в исследовании CAPRIE женщины составляли лишь 28% общей численности выборки. Кроме того, не проводился субанализ по признаку пола [53].

В исследовании MATCH по оценке двойной терапии аспирином и клопидогрелом в каждой группе лечения женщины составляли 37%. Результаты показали высокую эффективность лечения с использованием двойной антитромбоцитарной терапии у мужчин по сравнению с женщинами. Тем не менее испытание не предполагало изучение гендерных особенностей двойной антитромбоцитарной терапии. Кроме того, подобные ограничения не позволяют оценить разницу в эффективности двойной терапии у женщин [54].

При использовании в целях вторичной профилактики инсульта комбинации аспирина и дипиридамола значительной разницы между лицами обоего пола не наблюдалось, хотя женщины демонстрировали не достигавшую статистической значимости тенденцию к меньшей эффективности комбинированного лечения, а риск сильной головной боли у них при получении такой терапии существенно выше [52, 55].

При наличии ФП женщины, вероятно, имеют повышенную тромбогенность из-за гормональных факторов, повышения маркеров эндотелиальной дисфункции и протромботических факторов (в частности, фактора Виллебранда), что продемонстрировано в Роттердамском исследовании [56].

Немногие исследования оценивали гендерные различия в ответе на антикоагулянтную терапию. В объединенных данных пяти рандомизированных исследований оценки эффективности варфарина для профилактики инсульта при ФП риск ИИ снижался на 84%

у женщин по сравнению с 60% у мужчин. В исследовании ATRIA, несмотря на аналогичное распределение степени международного нормализованного отношения, снижение темпов тромбоэмболии при приеме варфарина также было больше у женщин, чем у мужчин. Прием варфарина снижал ежегодные показатели развития тромбоэмболии с 3,5 до 1,5% у женщин по сравнению с сокращением с 1,8 до 1,2% у мужчин [57].

Несмотря на высокую (возможно, даже более высокую, чем у мужчин) эффективность терапии антикоагулянтами в снижении риска развития тромбоэмболических событий у женщин, антикоагулянтная терапия назначается им реже, чем необходимо, особенно в пожилом возрасте. Считается, что это неравенство связано с предполагаемым более высоким риском кровотечения у пожилых женщин, которое тем не менее не подтверждается данными крупных рандомизированных исследований [58]. Имеет ли гендерные особенности терапия статинами во вторичной профилактике инсульта, неизвестно. Исследование назначения высоких доз статинов для вторичной профилактики инсульта не показало различий эффективности у мужчин и женщин, хотя количество изучаемых у них побочных эффектов статинов было больше и, в частности, миопатия развивалась чаще [59].

Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых испытаний статинов включал оценку гендерных особенностей случаев сердечно-сосудистых событий. Показано, что статины снижают риск сердечно-сосудистых событий у лиц обоего пола. В то же время среди женщин не отмечалось какого-либо снижения смертности и риска инсульта [52].

Что касается стеноза сонной артерии, для женщин, перенесших малый инсульт или транзиторную ишемическую атаку и значительный (70% просвета) стеноз сонной артерии, проведение каротидной эндартерэктомии связано с максимальными преимуществами в течение 15 дней с момента появле-



ния симптомов инсульта [52]. При умеренной степени симптоматического стеноза сонной артерии (50–69%) соотношение «риск – польза» должно быть тщательно оценено у женщин с несколькими факторами риска инсульта.

Кроме того, каротидная ангиопластика и стентирование могут рассматриваться в качестве альтернативы каротидной эндартерэктомии для симптомных женщин, когда процедура выполняется в стационаре с установленным уровнем перипроцедурной заболеваемости и смертности 4–6%, аналогичной той, которая наблюдается в исследованиях каротидной эндартерэктомии, ангиопластики и стентирования.

Следует отметить, что женщины были недостаточно представлены во всех клинических исследованиях хирургии сонной артерии (не более 35% участников). Еще предстоит выяснить, достаточно ли численность женщин в текущих исследованиях, анализирующих результаты хирургического лечения стеноза сонной артерии, чтобы делать выводы о гендерных особенностях подобных вмешательств.

Нейропротективная и нейрометаболическая терапия скорее всего не несут в себе существенной гендерной разницы при цереброваскулярных заболеваниях.

## Лечение

Относительно недавно в отечественной клинической практике появился нафтидрофурил (Дузофарм) – препарат, блокирующий серотониновые 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы в стенках артериол, тромбоцитах, головном мозге и обладающий альфа-адреноблолирующим и М-холиноблолирующим действием. Препарат имеет отличительную особенность: он способен устранять локальную вазоконстрикцию, обусловленную выбросом тромбоцитарного серотонина, но не обеспечивает тотальный вазодилатирующий эффект, что позволяет улучшить состояние перфузии ишемизированных тканей, не вызывая синдрома обкрадывания и не увеличивая кровенаполнение головного мозга в целом. Это свойство делает применение

препарата особенно актуальным при сосудистых церебральных катастрофах и когнитивных нарушениях сосудистого генеза, особенно на ранних стадиях. Нафтидрофурил также тормозит агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования серотониновых 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов [60]. В здоровых сосудах уровень серотонина низок в отличие от мест повреждения, где его концентрация существенно выше. Высокий уровень серотонина обнаруживается также при атеросклеротическом повреждении периферических сосудов и ИИ [61]. Негативное влияние серотонина на сосудистую систему реализуется посредством стимуляции специфического подтипа рецепторов 5-НТ<sub>2</sub> [61, 62], блокатором которых является нафтидрофурил.

К преимуществам препарата при ИИ относится способность восстанавливать гемоперфузию и микроциркуляцию в очагах ишемии без влияния на системную гемодинамику. Препарат способен в отдельных случаях вызывать снижение общего периферического сосудистого сопротивления и увеличение минутного объема сердца. Но при этом он не оказывает существенного влияния на частоту сердечных сокращений и уровень системного артериального давления. Дополнительное преимущество нафтидрофурила – антагонизм по отношению к вазоконстриктору эндотелину 1 и стимулирующее действие на фермент синтазу оксида азота II, приводящее к повышению синтеза естественного вазодилатора оксида азота и улучшению микроциркуляции крови [63].

Согласно имеющимся данным, нафтидрофурил положительно влияет на клеточный метаболизм, улучшая утилизацию кислорода и глюкозы, повышая уровень аденозинтрифосфата и ингибируя фермент сукцинатдегидрогеназу. Активизируется утилизация глюкозы в цикле Кребса и увеличивается превращение янтарной кислоты в фумаровую. Благодаря такой комбинации фармакологических эффектов нафтидрофурил не только оказы-

вает воздействие на регионарную перфузию, но и повышает устойчивость нейронов к гипоксии. Нафтидрофурил также стимулирует метаболизм ацетилхолина, что делает его перспективным агентом, влияющим на когнитивные функции, и является основой его широкого и успешного применения при когнитивных расстройствах [64]. Стандартный режим дозирования препарата Дузофарм – 300–600 мг/сут.

У 30–50% пациентов с сосудистой деменцией в анамнезе отмечается перенесенный ИИ [65]. Основными принципами лечения таких пациентов являются профилактика повторного инсульта, улучшение когнитивных функций и компенсация сопутствующей соматической патологии. Особое значение имеет предотвращение гибели нейронов в условиях острой и хронической ишемии, в частности воздействие на кальциевые каналы. Патологическое увеличение концентрации ионов кальция во внутриклеточной среде отмечается в том числе при хронической ишемии головного мозга и нейродегенеративных процессах. Увеличение концентрации ионов кальция делает нейроны более чувствительными к гипоксии, уменьшает нейропластичность и способствует их преждевременной гибели.

Одним из препаратов группы блокаторов кальциевых каналов является нимодипин (Нимопин). Действие нимодипина обусловлено его влиянием на нейроны, мозговые сосуды и глию путем блокирования L-типа кальциевых каналов, составляющих около 30% всех кальциевых каналов нейронов [66].

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что нимодипин может улучшать неврологическое восстановление и снижать смертность по сравнению с терапией декстранами или плацебо у пациентов с острым ИИ [66]. Тем не менее антагонисты кальциевых каналов в основном применяются при когнитивных нарушениях как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза [66–68]. Помимо ва-

зоактивного нимодипин обладает и нейропротективным действием, благоприятно влияет на нейропластичность [66], что выражается в улучшении способности к обучению. Длительный прием нимодипина способствует уменьшению когнитивных и поведенческих нарушений, в том числе при возрастном снижении памяти, умеренных когнитивных нарушениях и деменции [66, 67]. Препарат обладает хорошей переносимостью, побочные эффекты (головное давление, головная боль, общая слабость, диспепсия) отмечаются менее чем в 10% случаев. Стандартная доза, которая использовалась в большинстве клинических исследований, – 90 мг/сут. Положительный эффект нимодипина при когнитивных нарушениях различной этиологии способствовал его широкому внедрению в повседневную практику. При этом в большинство исследований включались пациенты с деменцией. Исходя из современных рекомендаций, при деменции назначают препараты из группы

ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы или ингибитор NMDA-рецепторов. Не случайно наиболее перспективной на стадии деменции представляется комбинированная терапия препаратами ингибиторами центральной ацетилхолинэстеразы и нимодипином. Такая терапия влияет сразу на два патологических процесса – дефицит ацетилхолина и увеличение концентрации ионов кальция. Лечение нимодипином на более ранних стадиях когнитивных расстройств позволяет не только улучшать когнитивные функции и качество жизни пациентов, но и замедлять прогрессирование когнитивных нарушений. Стандартный режим дозирования препарата Нимопин при когнитивных и иных нарушениях функций головного мозга в амбулаторном режиме – 90 мг/сут.

### Заключение

Клиницисты обязаны знать о факторах риска инсульта, специфичных для женщин. Необходимы дальнейшие исследования для оп-

ределения, должны ли модели прогнозирования риска ИИ включать факторы, которые характерны только для женщин, в том числе воздействие эндогенных и экзогенных половых гормонов и влияние репродуктивного периода. При выборе препаратов для вторичной профилактики инсульта необходимо учитывать гендерные особенности, хотя убедительных данных в отношении разной эффективности направлений профилактики у мужчин и женщин не получено, в основном из-за низкой представленности женщин в крупных клинических исследованиях. Поскольку в отношении нейрометаболической и нейропротективной терапии рекомендаций с учетом гендерных различий нет, для лечения когнитивных нарушений, связанных с сосудистым поражением головного мозга, может быть использован препарат нафтидрофурил (Дузофарм), а при более выраженной стадии когнитивных расстройств как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза – препарат нимодипин (Нимопин). \*

### Литература

1. Kaplovitch E., Anand S.S. Stroke in women: recognizing opportunities for prevention and treatment // *Stroke*. 2018. Vol. 49. № 3. P. 515–517.
2. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H. et al. Stroke risk factors unique to women // *Stroke*. 2018. Vol. 49. № 3. P. 518–523.
3. Caso V., Lutsep H.L. A focus on stroke in women // *Womens Health (Lond.)*. 2011. Vol. 7. № 3. P. 257–259.
4. Mosca L., Appel L.J., Benjamin E.J. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. № 3. P. e29–50.
5. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 1. P. 69–78.
6. Scarabin-Carré V., Canonico M., Brailly-Tabard S. et al. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischemic arterial disease in older postmenopausal women: the three city cohort study // *J. Am. Heart Assoc.* 2012. Vol. 1. № 3. P. e001388.
7. Lee J.S., Yaffe K., Lui L.Y. et al. Study of Osteoporotic Fractures Group. Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women // *Arch. Neurol.* 2010. Vol. 67. № 2. P. 195–201.
8. Jiménez M.C., Sun Q., Schürks M. et al. Low dehydroepiandrosterone sulfate is associated with increased risk of ischemic stroke among women // *Stroke*. 2013. Vol. 44. № 7. P. 1784–1789.
9. Pappa T., Vemmos K., Saltiki K. et al. Severity and outcome of acute stroke in women: relation to adrenal sex steroid levels // *Metabolism*. 2012. Vol. 61. № 1. P. 84–91.
10. Shufelt C., Bretsky P., Almeida C.M. et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 11. P. 4985–4992.
11. Canoy D., Beral V., Balkwill A. et al. Million Women Study Collaborators. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort // *Circulation*. 2015. Vol. 131. № 3. P. 237–244.
12. Atsma F., Bartelink M.L., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis // *Menopause*. 2006. Vol. 13. № 2. P. 265–279.
13. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. № 7. P. 767–776.

14. Parker W.H., Broder M.S., Chang E. et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 113. № 5. P. 1027–1037.
15. Howard B.V., Kuller L., Langer R. et al. Women's Health Initiative. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 12. P. 1462–1470.
16. Parker W.H., Feskanich D., Broder M.S. et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. № 4. P. 709–716.
17. Vitale C., Fini M., Speciale G., Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 24. № 6. P. 675–685.
18. Berg G.A., Siseles N., González A.I. et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins // *Menopause.* 2001. Vol. 8. № 1. P. 51–57.
19. Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H. et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. № 10. P. 641–646.
20. Kim S.H., Sim M.Y., Park S.B. Association between duration of reproductive lifespan and Framingham risk score in postmenopausal women // *Maturitas.* 2015. Vol. 82. № 4. P. 431–435.
21. Ley S.H., Li Y., Tobias D.K. et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. № 11. P. e006713.
22. Tchaikovski S.N., Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 126. № 1. P. 5–11.
23. Zakharova M.Y., Meyer R.M., Brandy K.R. et al. Risk factors for heart attack, stroke, and venous thrombosis associated with hormonal contraceptive use // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 323–331.
24. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 8. CD 011054.
25. Plu-Bureau G., Hugon-Rodin J., Maitrot-Mantelet L., Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 27. № 1. P. 35–45.
26. Chan W.S., Ray J., Wai E.K. et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 7. P. 741–747.
27. Gillum L.A., Mamidipudi S.K., Johnston S.C. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis // *JAMA.* 2000. Vol. 284. № 1. P. 72–78.
28. Baillargeon J.P., McClish D.K., Essah P.A., Nestler J.E. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 7. P. 3863–3870.
29. Chakhtoura Z., Canonico M., Gompel A. et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis // *Stroke.* 2009. Vol. 40. № 4. P. 1059–1062.
30. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 24. P. 2257–2266.
31. Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E. et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2009. Vol. 339. ID b3914.
32. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J., Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 8. P. 861–866.
33. Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M. et al. WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial // *JAMA.* 2003. Vol. 289. № 20. P. 2673–2684.
34. Hendrix S.L., Wassertheil-Smoller S., Johnson K.C. et al. WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 20. P. 2425–2434.
35. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 13. P. 1465–1477.
36. Renoux C., Dellaniello S., Garbe E., Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study // *BMJ.* 2010. Vol. 340. ID c2519.
37. McDermott M., Miller E.C., Rundek T. et al. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke // *Stroke.* 2018. Vol. 49. № 3. P. 524–530.
38. Sharshar T., Lamy C., Mas J.L. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in Pregnancy Study Group // *Stroke.* 1995. Vol. 26. № 6. P. 930–936.
39. Kittner S.J., Stern B.J., Feaser B.R. et al. Pregnancy and the risk of stroke // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 11. P. 768–774.
40. Salonen Ros H., Lichtenstein P., Bellocco R. et al. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium // *Epidemiology.* 2001. Vol. 12. № 4. P. 456–460.
41. Ban L., Sprigg N., Abdul Sultan A. et al. Incidence of first stroke in pregnant and nonpregnant women of childbearing age: a population-based cohort study from England // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. № 4. P. e004601.
42. Miller E.C., Yaghi S., Boehme A.K. et al. Mechanisms and outcomes of stroke during pregnancy and the postpartum period: a cross-sectional study // *Neurol. Clin. Pract.* 2016. Vol. 6. № 1. P. 29–39.
43. Miller E.C., Gatollari H.J., Too G. et al. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia // *Stroke.* 2017. Vol. 48. № 7. P. 1752–1759.
44. Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A. et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2014. Vol. 45. № 5. P. 1545–1588.



45. Miller E.C., Boehme A.K., Chung N.T. et al. Aspirin reduces long-term stroke risk in women with prior hypertensive disorders of pregnancy // *Neurology*. 2019. Vol. 92. № 4. P. e305–e316.
46. Bonamy A.K., Parikh N.I., Cnattingius S. et al. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth // *Circulation*. 2011. Vol. 124. № 25. P. 2839–2846.
47. Putaala J., Haapaniemi E., Metso A.J. et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke // *Ann. Neurol*. 2010. Vol. 68. № 5. P. 661–671.
48. Chipkin S.R., Kim F. Ten most important things to know about caring for transgender patients // *Am. J. Med*. 2017. Vol. 130. № 11. P. 1238–1245.
49. Van Kesteren P.J., Asscheman H., Megens J.A., Gooren L.J. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1997. Vol. 47. № 3. P. 337–342.
50. Wierckx K., Elaut E., Declercq E. et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study // *Eur. J. Endocrinol*. 2013. Vol. 169. № 4. P. 471–478.
51. Asscheman H., Giltay E.J., Megens J.A. et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones // *Eur. J. Endocrinol*. 2011. Vol. 164. № 4. P. 635–642.
52. Acciarresi M., De Rango P., Pezzella F.R. Secondary stroke prevention in women // *Womens Health*. 2011. Vol. 7. № 3. P. 391–397.
53. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.
54. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): study design and baseline data // *Cerebrovasc. Dis*. 2004. Vol. 17. № 2–3. P. 253–261.
55. Lokk J. Dipyridamole-associated headache in stroke patients – interindividual differences? // *Eur. Neurol*. 2009. Vol. 62. № 2. P. 109–113.
56. Wieberdink R.G., van Schie M.C., Koudstaal P.J. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: the Rotterdam study // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 10. P. 2151–2156.
57. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 12. P. 1687–1691.
58. Madias C., Trohman R.G. The link between atrial fibrillation and stroke in women // *Womens Health*. 2011. Vol. 7. № 3. P. 375–382.
59. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 6. P. 549–559.
60. Гинсберг М.Д. Новое в патофизиологии ишемии головного мозга: пенумбра, экспрессия генов, нейропротекция // *Stroke*. 2004. № 1. С. 76–82.
61. Wiernsperger N.F. Serotonin, 5HT<sub>2</sub> receptors and brain circulation // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1990. Vol. 16. Suppl. 3. P. 20–24.
62. Wiernsperger N.F. Serotonin, 5-HT<sub>2</sub> receptors, and their blockade by naftidrofuryl: a target therapy of vascular diseases // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1994. Vol. 23. Suppl. 3. P. 37–43.
63. Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A. et al. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide // *Free Radic. Biol. Med*. 2003. Vol. 34. № 5. P. 616–625.
64. Taguchi T., Takaqi N., Miyake K. et al. Effects of naftidrofuryl oxalate on microsphere-induced changes in acetylcholine and amino acid content of rat brain regions // *Exp. Brain Res*. 1994. Vol. 99. № 1. P. 7–16.
65. Desmond D.W. Vascular dementia // *Clin. Neurosci. Res*. 2004. Vol. 3. P. 437–448.
66. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G. et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies // *Clin. Exp. Hypertens*. 2008. Vol. 30. № 8. P. 744–766.
67. Knopman D.S. Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease // *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease* / ed. R.C. Petersen. Oxford: Oxford University Press, 2003. P. 243–258.
68. Lopez-Arrieta J. Nimodipine // *Evidence-Based Dementia Practice* / ed. N. Qizilbash. Oxford: Blackwell Science, 2002. P. 537–540.

### Ischemic Stroke in Women: Specific Risk Factors for Development and Features of Secondary Prevention

Yu.A. Starchina, PhD

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Yuliya A. Starchina, yul-starchina@yandex.ru

*When predicting cardiovascular risk, prevention and treatment of ischemic stroke, it is necessary to take into account the female gender of the patient. Specific risk factors for ischemic stroke in women include endogenous hormone levels, age of menarche, pregnancy, oral contraceptive use, and menopause. Secondary prevention of recurrent stroke and other cardiovascular diseases plays a leading role in the management of the patient who has suffered ischemic stroke. It is recommended to take medications (antiplatelet or anticoagulants, statins, antihypertensive), the effectiveness and frequency of which may also depend on the patient's gender.*

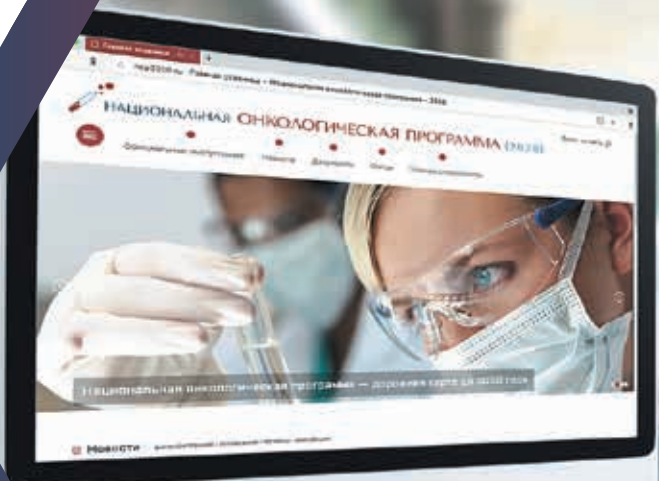
**Key words:** *ischemic stroke, risk factors of development, secondary prevention of stroke, gender characteristics, female gender, menarche, pregnancy, menopause, estradiol, testosterone, hormone replacement therapy*



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

## NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





# Неспецифическая боль в спине в период самоизоляции

Н.В. Вахнина, к.м.н., Д.О. Туряница

Адрес для переписки: Наталья Васильевна Вахнина, nvakhnina71@mail.ru

Для цитирования: Вахнина Н.В., Туряница Д.О. Неспецифическая боль в спине в период самоизоляции // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 29. С. 42–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-29-42-45

*В статье приведены современные данные о причинах развития неспецифической боли в спине и методах ее терапии. Обсуждается косвенная роль новой коронавирусной инфекции и периода самоизоляции в формировании такой боли. Представлены клинические случаи возникновения скелетно-мышечной боли в спине в условиях удаленной работы.*

**Ключевые слова:** боль в спине, нестероидные противовоспалительные препараты, удаленная работа, самоизоляция

## Актуальность

Пандемия новой коронавирусной инфекции помимо собственных очевидных рисков обнажила ряд других медицинских проблем. Большое число осложнений, значимость которых еще предстоит оценить, связано с изменениями привычных условий труда и образа жизни в условиях самоизоляции. Так, если до 2020 г. ведущим фактором риска боли в спине была неравномерность физических нагрузок, то сейчас на первый план выходят удаленный характер работы, длительное пребывание в ограниченном пространстве и общее снижение двигательной активности. Сегодня пациенты нередко сталкиваются с проблемой нерационально организованного рабочего пространства (в частности, отсутствие письменного стола и удобного кресла). Вследствие постоянного нахождения дома увеличивается время пребывания в сидячем положении. Будучи не всегда хорошо осведомленными о главных принципах профилактики боли в спине, пациенты часто отказываются от перерывов во время рабочего дня, тем самым обрекая себя на физическую пассивность. Вместо того чтобы увеличить физическую нагрузку, многие предпочитают отдых в горизонтальном положении. В совокупности с длительным эмоциональным стрессом это приводит к значительному увеличению обращений по поводу боли в спине [1].

## Неспецифическая боль в спине

Боль в спине – одна из основных причин, приводящих к нарушению трудоспособности лиц среднего возраста. До 90% людей в течение жизни хотя бы раз испытывают боль в спине. Более 85% болевых синдромов в области спины относятся к так называемой неспецифической боли в спине (НБС). В остальных случаях боль обусловлена корешковой компрессией или так называемыми специфическими причинами: травмой, воспалительными заболеваниями или злокачественными новообразованиями [2].

При длительности болевого синдрома более трех месяцев говорят о хронической боли. Ее патогенез всегда более сложный и включает в себя ноцицептивные, дисфункциональные, а в ряде случаев невропатические компоненты. Уточнение конкретной причины боли в спине имеет определяющее значение при выборе тактики ведения пациента. НБС чаще развивается вследствие биомеханической дисфункции с повреждением и/или нарушением функции мышц, связок или суставов. В большинстве случаев наблюдается сочетание нескольких факторов, которые не всегда удается разграничить. Поражение нескольких отделов скелетно-мышечной системы способно приводить к выраженным нарушениям биомеханики и, как следствие, более

интенсивному и длительному болевому синдрому. Как правило, основным или одним из основных источников боли являются мышцы [3].

Среди факторов риска развития болевого синдрома в области спины выделяют возраст 40–50 лет, избыточную физическую, в частности статическую, нагрузку, недостаточную повседневную двигательную активность, резкие колебания нагрузок, высокий рост, ожирение и курение. Кроме того, активно обсуждается роль генетических факторов [4].

В диагностике болевого синдрома в области спины основное место занимают опрос и клинический осмотр. В соответствии с современными рекомендациями, в отсутствие атипичных симптомов, указывающих на специфический характер боли («красные флажки»), параклинические методики, такие как рентгенологическое исследование или магнитно-резонансная томография, не показаны. Исключение составляют ситуации, когда, по мнению клинициста, результаты данных методов исследования могут повлиять на тактику лечения [5].

При оценке состояния пациента огромное значение имеет выявление «красных флажков», которые могут свидетельствовать о специфическом характере болевого синдрома. В отличие от типичной неосложненной неспецифической боли в спине в такой ситуации обычно требуется более подробное дополнительное обследование. К таким признакам относятся:

- онкологический анамнез;
- снижение массы тела без четко выявленной причины;
- повышение температуры тела;
- иммуносупрессивное состояние, длительный прием цитостатиков или глюкокортикостероидов;





- отсутствие ответа на адекватно проводимое ранее лечение;
- боль в ночное время, генерализация боли или боль в состоянии покоя;
- возраст дебюта боли ранее 20 или старше 50 лет;
- наличие четких неврологических симптомов, таких как нарушение мочеиспускания и дефекации [4].

В ходе клинического осмотра оценивают интенсивность и локализацию боли, уточняют характер ее иррадиации, характер боли при выполнении движений и определенных положениях тела, провокации боли при пальпации, наличие или отсутствие вынужденного положения. В большинстве случаев выявляют так называемые триггерные точки – спазмированные участки мышц или их сухожилий, при пальпации которых возникает боль. Проводится неврологический осмотр с целью исключения корешковой или иной очаговой неврологической симптоматики, способной изменить клиническое представление о причинах болевого синдрома [6].

Исходя из современных общепринятых рекомендаций, при формулировке диагноза следует отказаться от использования термина «остеохондроз». Характер дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, выявленных при рентгенологическом исследовании, не имеет существенного значения для клинического диагноза [2]. В то же время в диагнозе необходимо отразить локализацию болевого синдрома: цервикалгия, торакалгия, люмбагия или люмбоишалгия. При кодировке на основании Международной классификации болезней данные состояния попадают в группу М54:

- ✓ боль в шее (цервикалгия) – М54.2;
- ✓ боль в средней части спины (торакалгия) – М54.6;
- ✓ боль в пояснице (люмбагия) – М54.5;
- ✓ распространение болевого синдрома в нижнюю конечность (люмбоишалгия) – М54.4.

Рассмотрим болевые синдромы, которые развились в условиях самоизоляции, на конкретных примерах.

### Клинический случай 1

Пациентка С.М., 30 лет, обратилась за медицинской помощью в связи с выраженным болевым синдромом в межлопаточной области. Интенсивность

боли – 7–8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Болевой синдром возник на фоне длительной самоизоляции. Желая повысить двигательную активность, пациентка самостоятельно нагружала себя импровизированными спортивными упражнениями. После двух дней выполнения таких упражнений она отметила острую боль в межлопаточной области с переходом на переднюю поверхность левой половины грудной клетки и поясницу. Не придав должного значения новым ощущениям, пациентка продолжила активно заниматься физкультурой, что привело к дальнейшему усилению боли и сделало ее нетерпимой.

На момент осмотра симптомы повреждения центральной или периферической нервной системы отсутствовали. Мышечная сила, чувствительность и координаторные пробы – в норме. Нейроортопедический статус: значительное ограничение подвижности в грудном и поясничном отделах позвоночника. Отмечалась локальная боль при пальпации мышц грудной клетки и грудного отдела позвоночника с провокацией типичного паттерна боли. Аналогичные боли имели место при пальпации ключично-грудинных и реберно-грудинных сочленений. Симптомы натяжения и выпадения нет. Поддержание позы и ходьба не нарушены. Клинический диагноз: тораколюмбагия скелетно-мышечного генеза с болевым и мышечно-тоническим синдромом (М54.5). С учетом значительной выраженности болевого синдрома схема лекарственной терапии на первом этапе включала внутримышечные инъекции Дексалгина 2 мл в течение двух дней с последующим переходом на пероральный прием препарата (25 мг два раза в день) в течение пяти дней. Через неделю наблюдался значительный, но неполный регресс болевого синдрома (с 7–8 до 3–4 баллов по ВАШ) и нейроортопедических нарушений. Было решено продолжить терапию препаратом Нимесил (100 мг два раза в день). Даны рекомендации по образу жизни, скорректирована программа физических упражнений. Через семь дней зафиксирован полный регресс болевого синдрома.

### Клинический случай 2

Пациентка З.Н., 27 лет, обратилась за медицинской помощью в связи с раз-

витием на фоне удаленной работы выраженной боли в области шеи и поясницы. Интенсивность болевого синдрома – 6–7 баллов по ВАШ. Со слов пациентки, болевая симптоматика периодически возникала в течение последних пяти лет, что совпадало с периодом активной офисной работы. В настоящий момент объем работы существенно увеличился, и пациентка значительно больше времени проводила за компьютером без перерыва на двигательную активность. Самостоятельно пробовала использовать мази с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – без существенного эффекта. Поскольку болевой синдром сохранялся, а эффект от самостоятельного лечения отсутствовал, пациентка обратилась к неврологу.

При первичном осмотре – отсутствие симптомов повреждения центральной или периферической нервной системы, снижения мышечной силы, чувствительности или трудностей выполнения координаторных проб. Нейроортопедический статус: резкое ограничение подвижности в шейном и поясничном отделах позвоночника. Отмечалась локальная боль при пальпации мышц шеи и спины с провокацией типичного паттерна боли. В проекции остистых отростков шейных позвонков также имела место интенсивная боль при пальпации. Симптомы натяжения и выпадения не выявлено. Поддержание позы и ходьба не нарушены. Рентгенография шейного отдела позвоночника, выполненная незадолго до обращения к неврологу, показала смещение С3-позвонка кзади на 2 мм (допустимое смещение – до 3 мм). Обращало на себя внимание также изменение биомеханики шейного отдела позвоночника в виде выпрямления шейного лордоза. Установлен диагноз «цервикалгия скелетно-мышечного генеза с болевым и мышечно-тоническим синдромом (М54.2). Люмбагия скелетно-мышечного генеза с болевым и мышечно-тоническим синдромом (М54.5)». Начато лечение, которое также предусматривало внутримышечную инъекцию Дексалгина (однократно) с последующим переходом на пероральный прием препарата (25 мг два раза в день) в течение пяти дней. Через неделю выраженность болевого синдрома



снизилась с 6–7 до 3 баллов по ВАШ, умеренное ограничение подвижности в шейном и поясничном отделах позвоночника сохранялось. Лечение продолжено препаратом Нимесил (100 мг два раза в день) в течение семи дней. Даны рекомендации по образу жизни и лечебной физкультуре в домашних условиях. При повторном визите через две недели зафиксирован полный регресс болевого синдрома.

## Терапия неспецифической боли в спине

К лечению боли в спине необходимо подходить системно. В соответствии с рекомендациями Российского общества изучения боли и международными принципами терапии болевого синдрома спины (NICE Guideline), терапевтические мероприятия при НБС следует начинать с образовательной программы для пациента. Она должна включать в себя разъяснение доброкачественного характера заболевания (уровень доказательности А) и необходимости поддержания оптимальной двигательной активности (уровень доказательности А) [7, 8].

Для купирования болевого синдрома препаратами первого выбора считаются НПВП (уровень доказательности А). Их эффективность подтверждена в абсолютном большинстве рандомизированных клинических исследований. Одновременно при наличии мышечно-тонического или миофасциального синдрома иногда назначают миорелаксанты.

По данным российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ), комбинация НПВП и миорелаксантов обеспечивает лучший терапевтический эффект при НБС по сравнению с монотерапией. Помимо медикаментозного лечения при ведении пациентов с НБС широко используются кинезиотерапия, массаж и мануальная терапия. Эффективность терапии у пациентов с НБС не следует оценивать ранее 7–14 дней после назначения лекарственных средств [9–11].

Важнейшим аспектом ведения пациентов является оценка и минимизация рисков, связанных с побочными эффектами назначаемых лекарственных препаратов. Так, в связи с неизбежной блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов большинством НПВП их применение у пациентов

с высоким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений должно быть ограничено. Кроме того, нужно учитывать вероятность снижения артериального давления при использовании миорелаксантов, что требует его регулярного контроля [12]. Пациентке С.М., равно как и пациентке З.Н., было назначено лечение в соответствии с изложенными принципами. В обоих случаях был реализован ступенчатый принцип терапии. При выраженном болевом синдроме предпочтительно парентеральное введение Дексалгина 2 мл (внутримышечно) в течение двух дней с последующим переходом на гранулы 25 мг для приема внутрь два раза в сутки в течение пяти дней. На второй неделе лечения используют еще более безопасный в отношении желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений препарат Нимесил 200 мг/сут. Общим пациентам были даны рекомендации по выполнению комплекса упражнений в рамках лечебной физкультуры. Через семь дней в обоих случаях наблюдался значительный регресс болевого синдрома – не менее чем на 50% от исходного уровня. Через две недели ступенчатой терапии у обеих пациенток зафиксирован полный регресс боли.

Декскетопрофен (Дексалгин) является правовращающим изомером кетопрофена. Данное соединение характеризуется более высокой и быстрой абсорбцией после приема внутрь. Максимальная концентрация декскетопрофена в плазме крови достигается быстрее (через 15–45 минут), чем кетопрофена. Около 70–80% препарата выводится с мочой в первые 12 часов. Дексалгин обладает мощной ингибирующей активностью в отношении ЦОГ. Его анальгетическое действие основано на комбинации центрального и периферического эффектов. Дексалгин быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, ингибирует деполаризацию задних столбов спинного мозга, блокирует NMDA-рецепторы и подавляет деполаризацию ионных каналов. Одновременно наблюдается ингибирование периферической ноцицепции по общим для класса НПВП механизмам. Частота возникновения нежелательных эффектов, обусловленных повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, при использовании декскетопрофена зна-

чительно меньше, чем на фоне применения кетопрофена [13].

Эффективность Дексалгина при боли в спине продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований. Так, J. Beltran и соавт. сравнивали эффективность Дексалгина и кетопрофена у 183 пациентов с НБС. Эффективность Дексалгина оказалась почти в 1,5 раза выше таковой его рацемического предшественника кетопрофена [14]. Нимесулид (Нимесил), представленный на фармакологическом рынке двух десятков европейских стран, используется в терапии боли свыше 30 лет. Нимесил отличается быстротой развития клинического эффекта. В течение получаса после перорального приема в плазме определяется более 50% максимальной концентрации средства, 99% препарата связывается с альбумином. В суставной синовиальной жидкости накапливается треть его концентрации в плазме, а период полувыведения составляет менее пяти часов. Эффективность Нимесила связана с преимущественным подавлением активности ЦОГ-2. Следует подчеркнуть, что именно ингибирование ЦОГ-2 является наиболее важным механизмом противовоспалительного действия НПВП, в то время как ингибирование ЦОГ-1 в основном связано с развитием побочных эффектов и в меньшей степени принимает участие в подавлении воспалительной реакции. Нимесил характеризуется достаточно высокой селективностью и в терапевтических концентрациях ингибирует 88% ЦОГ-2. Кроме того, Нимесил активен в подавлении гиперпродукции цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа), фермента фосфодиэстеразы 4, активности макрофагов и нейтрофилов. Все это уменьшает выраженность синдрома системного воспаления, что особенно актуально у пациентов с метаболическим синдромом.

Кроме того, на фоне применения Нимесила снижается активность металлопротеиназ (ферментов, разрушающих суставной хрящ), что при длительном использовании препарата обеспечивает его хондропротективный эффект. Отсутствие индукции симптомов «аспириновой астмы» на фоне применения Нимесила обусловлено его антигистаминным эффектом [15].

Эффективность Нимесила при острой боли в спине показана в ряде



исследований, в том числе с применением двойного слепого метода. Так, Т. Pohjolainen и соавт. установили, что селективный ингибитор ЦОГ-2 Нимесулид является эффективным и хорошо переносимым средством для использования в общей практике с целью лечения острой боли в пояснице. При этом частота возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании Нимесила ниже, чем на фоне применения препарата сравнения ибупрофена [16].

### Заключение

Увеличение распространенности неспецифической боли в спине – одно из неочевидных осложнений пандемии новой коронавирусной инфекции, что связано с изменениями условий труда и образа жизни, значительным снижением двигательной активности во время удаленной работы и самоизоляции. Уменьшение повседневной активности формирует неблагоприятные для скелетно-мышечной системы предпосылки развития болевого синдрома.

В соответствии с современными российскими и международными рекомендациями, терапия неспецифической боли в спине должна быть комплексной и включать в себя как фармакотерапию, так и обучение пациентов. Особое значение имеют образовательные программы по разъяснению природы боли в спине и двигательная терапия. Препаратами выбора при НБС признаны НПВП. При этом следует учитывать потенциальное неблагоприятное воздействие неселективных НПВП на желудочно-кишечный тракт. \*

### Литература

1. Song X.-J., Xiong D.-L., Wang Z.-Y. et al. Pain management during the COVID-19 pandemic in China: lessons learned // *Pain Med.* 2020. Vol. 21. № 7. P. 1319–1323.
2. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-ПРЕСС, 2016.
3. Исайкин А.И., Шевицова Г.Е., Рожков Д.О. и др. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017. Т. 9. № 2. С. 95–101.
4. Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая люмбагия: причины, клиника, диагностика, лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015. Т. 7. № 4. С. 101–109.
5. Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain // *Lancet.* 2012. Vol. 379. № 9814. P. 482–491.
6. Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009. № 1. С. 19–22.
7. Lizier D.T., Perez M.V., Sakata R.K. Exercises for nonspecific low back pain treatment // *Rev. Bras. Anestesiol.* 2012. Vol. 62. № 6. P. 838–846.
8. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. Т. 10. № 2. С. 4–11.
9. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты Российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для обезболивания: терапевтический анализ) // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 6. С. 65–73.
10. Аверченкова А.А., Парфенов В.А. Хроническая боль в нижней части спины (люмбагия) у пожилых // *Клиническая геронтология.* 2015. Т. 21. № 7–8. С. 3–9.
11. Ciolac E.G., Rodrigues-da-Silva J.M. Resistance training as a tool for preventing and treating musculoskeletal disorders // *Sports Med.* 2016. Vol. 46. № 9. P. 1239–1248.
12. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // *Eur. Spine J.* 2006. Suppl. 2. P. S169–191.
13. Пилитович А.А. Декскетопрофен: возможности применения в неврологии // *Consilium Medicum.* 2018. Т. 20. № 9. С. 71–75.
14. Beltrán J., Martín-Mola E., Figueroa M. et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee // *J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 38. № S1. P. 74S–80S.
15. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Проблемы терапии скелетно-мышечной боли: фокус на нимесулид // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21. № 2. С. 74–78.
16. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the cox-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // *Spine.* 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.

### Non-Specific Back Pain in the Self-Isolation Period

N.V. Vakhnina, PhD, D.O. Turyanitsa

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Natalya V. Vakhnina, nvakhnina71@mail.ru

*The article summarizes the current data on the causes of the development and methods of treatment of non-specific back pain. The indirect role of coronavirus infection and the period of self-isolation in the formation of back pain is discussed. Specific clinical cases of nonspecific back pain in remote work conditions are considered.*

**Key words:** back pain, NSAIDs, teleworking, self-isolation





# Диабетические полиневропатия и энцефалопатия: алгоритм ведения пациентов

Л.Т. Ахмеджанова, к.м.н., О.А. Солоха, к.м.н.

Адрес для переписки: Луиза Талгатовна Ахмеджанова, luiziana78@mail.ru

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Диабетические полиневропатия и энцефалопатия: алгоритм ведения пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 29. С. 46–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-29-46-54

*Распространенность сахарного диабета в мире приобрела характер эпидемии. При этом увеличивается количество пациентов с осложнениями заболевания. Диабетическая полиневропатия представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Гипергликемия также является фактором риска развития когнитивных нарушений и ишемического инсульта. В отсутствие адекватного лечения диабетические полиневропатия и энцефалопатия по мере прогрессирования приводят к снижению качества и продолжительности жизни пациентов. В связи с этим роль своевременной диагностики данных состояний переоценить сложно. В статье проанализированы клинические симптомы неврологических нарушений при сахарном диабете, а также современные рекомендации по обследованию и лечению пациентов.*

**Ключевые слова:** диабетическая полиневропатия, кардиальная диабетическая невропатия, конфокальная микроскопия роговицы, диабетическая энцефалопатия, тиоктовая кислота, дипиридамо

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, являющейся результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Число пациентов с СД увеличивается с каждым годом, и СД приобретает характер эпи-

демии неэпидемиологического заболевания.

В масштабном российском эпидемиологическом исследовании NATION диагноз СД был установлен в 5,4% случаев. При этом 54% пациентов с СД 2-го типа даже не знали о заболевании. Предиабет выявлен у 19,3% взрослого населения Российской Федерации [1].

Диабетическая полиневропатия (ДПН) представляет собой поражение периферических соматических и автономных нервов у пациентов с СД при исключе-

нии других причин полиневропатии [2]. ДПН – самое частое осложнение СД, требующее, согласно российскому исследованию ФОРСАЙТ-СД2, максимальных затрат [3]. Частота ДПН варьируется в широких пределах, что обусловлено применением в исследованиях различных методик. У большого количества пациентов ДПН остается недодиагностированной. Так, среди пациентов с СД 2-го типа о своем заболевании не знали 87%, с СД 1-го типа – 56% пациентов [3].

ДПН включает в себя несколько клинических форм [4], среди которых чаще встречаются хронические дистальная симметричная сенсорная/сенсорно-моторная и автономная ДПН. Классическая ДПН характеризуется чувствительными нарушениями в дистальных отделах ног в виде онемения, зябкости, чувства стянутости, реже – двигательных симптомов, таких как слабость и похудание мышц стоп, преимущественно разгибателей, судороги мышц голени. При осмотре выявляются негативные чувствительные симптомы (снижение всех видов поверхностной чувствительности по типу «носков», вибрационной чувствительности, суставно-мышечного чувства), снижение или отсутствие ахилловых рефлексов,



слабость и гипотрофия мышц стоп.

Болевая форма ДПН наблюдается гораздо реже, чем безболевая, – 15–25% всех пациентов с ДПН [5]. Однако именно эта форма ДПН приводит к развитию повышенной тревожности, депрессии, нарушению сна и значительному снижению качества жизни пациентов [6]. Хроническая болевая ДПН характеризуется невропатическими болями в стопах в виде покалывания, жжения, стреляющих, скручивающих болей, похожих на прохождение электрического тока, и позитивными чувствительными нарушениями в виде гипералгезии, аллодинии, дизестезии при неврологическом обследовании.

Поражение автономной нервной системы с формированием различных синдромов (кардиальный, гастроинтестинальный, урогенитальный) наблюдается уже на ранней стадии ДПН, но длительно протекает бессимптомно. Поэтому очень важно на этапе сбора жалоб и анамнеза активно спрашивать пациента о толерантности к физическим нагрузкам, тяжести в области эпигастрия после приема пищи, характере стула, нарушении мочеиспускания, у мужчин – об эректильной дисфункции. Распространенность диабетической автономной невропатии (ДАН) составляет от 2,5 до 50% и зависит от используемых диагностических критериев и методов, возраста пациентов и длительности СД [7]. *Кардиальная автономная невропатия* (КАН) – самая частая форма ДАН, при которой нарушается регуляция сердечной деятельности и тонуса сосудов в результате повреждения автономных нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды. КАН относится к наиболее значимым факторам риска повышенной смертности от всех причин у пациентов с СД 1-го типа и независимым фактором риска смертности у пациентов с СД 2-го типа [6]. Факторами риска развития КАН являются длительность течения СД, неадекватный контроль уров-

ня глюкозы в крови, гипертония, дислипидемия, ожирение, возраст, курение, наличие микросудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, периферическая невропатия) [8]. Ранний симптом КАН – тахикардия покоя, развитие которой связано с повреждением парасимпатических волокон на фоне сохранных симпатических волокон. Еще одним частым симптомом КАН является так называемое денервированное сердце, когда физические нагрузки, глубокое дыхание, стресс, отдых, сон почти не влияют на частоту сердечного ритма. К поздним и наиболее инвалидизирующим пациентам проявлениям КАН относится ортостатическая гипотензия, которая характеризуется снижением систолического артериального давления более 20 мм рт. ст. или диастолического более 10 мм рт. ст. в течение трех минут после изменения положения тела (из горизонтального в вертикальное). Пациенты предъявляют жалобы на головокружение, потемнение в глазах, нечеткость зрения, общую слабость вплоть до развития обморочного состояния. К жизнеугрожающим состояниям относится безболевая ишемия миокарда, частота которой значительно выше у пациентов с КАН [9]. *Гастроинтестинальная форма* включает в себя гастропарез, атонию сфинктеров пищевода, безболевую диарею, запор, аноректальную дисфункцию.

*Нарушение функции потовых желез* проявляется сухостью кожи, гипогидрозом стоп, гипергидрозом верхней половины тела, особенно после приема пищи. Скрининг на выявление ДАН необходимо проводить всем пациентам с СД в момент постановки диагноза, а пациентам с СД 1-го типа – через пять лет от начала заболевания [7].

На этапе клинических проявлений установить диагноз диабетической полиневропатии не представляет труда. Однако крайне важна диагностика ДПН на более ранних, субклинических стадиях. Ранняя диагностика ДПН позво-

ляет своевременно начать патогенетическую терапию, предотвратить прогрессирование болезни и сохранить периферические нервы. Для этого рекомендуется использовать инструментальные методы исследования. Золотым стандартом диагностики ДПН признана электронейромиография (ЭНМГ) – объективный, чувствительный, воспроизводимый и стандартизированный метод. Наиболее ранним ЭНМГ-признаком ДПН считается аксональное поражение икроножного нерва. Кроме того, при ДПН наблюдается снижение амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцового нерва, незначительное уменьшение скорости проведения возбуждения (СРВ) по икроножному и малоберцовому нервам, увеличение минимальной латенции при исследовании F-волны по малоберцовому и большеберцовому нервам [10]. ЭНМГ-исследование также имеет большое значение при подозрении на тоннельную невропатию, особенно при наличии неврологических симптомов в верхних конечностях. В отсутствие клинических симптомов целесообразным представляется обследование пациентов с СД один раз в год.

Следует отметить, что при проведении ЭНМГ оценивают функции только толстых миелинизированных нервных волокон (А $\alpha$ - и А $\beta$ -типы волокон). Между тем при ДПН на раннем этапе чаще поражаются тонкие мало- и немиелинизированные нервные волокна. В этом случае ЭНМГ-показатели будут в пределах нормальных значений. Поэтому для диагностики ранней ДПН целесообразно использовать методики, разработанные специально для диагностики невропатий тонких нервных волокон: количественное сенсорное тестирование (КСТ), биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы (КМР). Метод КСТ основан на определении пороговых величин тепловой (С-волокна) и холодовой (А $\delta$ -волокна) чувствительности, а также тепловой и холодовой боли (С-волокна). Данный метод признан чувстви-



тельным, неинвазивным, в то же время субъективным, зависящим от внимания и настроения пациента, его готовности к сотрудничеству. При биопсии кожи у пациентов с ДПН отмечается достоверное снижение плотности внутриэпидермальных нервных волокон. Однако данный метод инвазивный, в России используется преимущественно в научных работах и недоступен в рутинной неврологической практике. На сегодняшний день наиболее перспективным и информативным методом ранней диагностики ДПН считается КМР – быстрая, неинвазивная методика, которая на уровне, близком к морфологическому, позволяет визуализировать нервные волокна роговицы (НВР). Российские офтальмологи в НИИ глазных болезней разработали собственную методику анализа ДПН. Основные показатели КМР: показатель извитости НВР, который называется коэффициентом анизотропии (КАЛ), показатель симметричности направленности НВР (Ksym).

В исследовании с участием 96 пациентов с ДПН при сопоставлении различных методов (ЭНМГ, КСТ, КМР) было выявлено достоверное уменьшение средних значений КАЛ в группах пациентов с СД 1-го и 2-го типов по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (рисунок). В группе пациентов с СД 1-го типа и субклинической стадией ДПН установлена корреляция между коэффициентами

извитости нервов роговицы и амплитудами М-ответа малоберцового нерва, большеберцового нерва, резидуальной латентностью, СРВ малоберцового нерва. Значения Ksym коррелировали с порогом тепловой чувствительности при КСТ. Среди пациентов с СД 2-го типа и субклинической стадией ДПН коэффициент анизотропии (КАЛ) коррелировал с СРВ малоберцового нерва, амплитудой М-ответа при стимуляции большеберцового нерва и резидуальной латентностью при стимуляции малоберцового нерва. На субклинической стадии ДПН обращает на себя внимание более выраженная частота изменений НВР по сравнению с результатами ЭНМГ и КСТ. Так, патологические изменения НВР имели место во всех случаях при СД 1-го типа и в 81% при СД 2-го типа [11]. Метод КМР включен в клинические рекомендации Минздрава России по ведению пациентов с СД [12].

Лечение ДПН включает:

- 1) нормализацию уровня глюкозы в крови;
- 2) патогенетическую терапию, направленную на основные звенья патогенеза ДПН;
- 3) симптоматическую терапию (лечение невропатической боли, уменьшение проявлений ортостатической гипотензии).

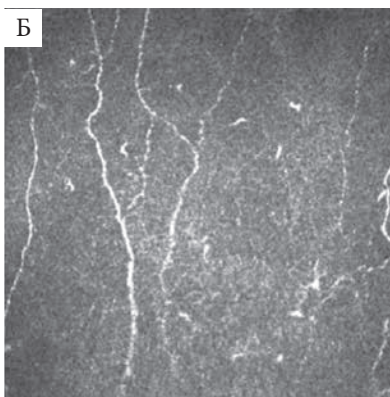
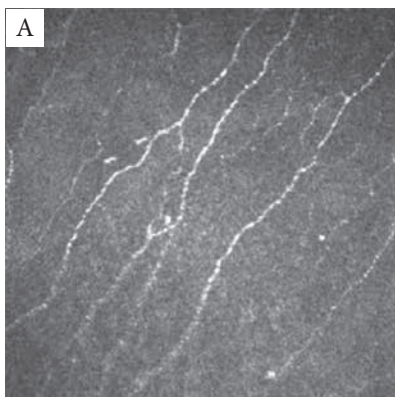
Кроме того, значение имеют модификация образа жизни (отказ от вредных привычек, снижение массы тела, диетотерапия, умеренные физические нагрузки) и кор-

рекция коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, ишемическая болезнь сердца, облитерирующий эндартериит.

Нормогликемия, несомненно, является важным фактором лечения ДПН. Однако, исходя из результатов исследований влияния усиленного контроля СД на ДПН, больные СД 1-го и 2-го типа поразному отвечают на хороший контроль гликемии. В отличие от СД 2-го типа при СД 1-го типа хороший контроль гликемии достоверно приводит к уменьшению риска развития ДПН [4, 13].

Патогенетическое лечение ДПН предусматривает использование препаратов, блокирующих основные пути повреждения периферических нервов. Ведущим патогенетическим механизмом, приводящим к повреждению периферических нервов, является окислительный стресс. В недавних исследованиях установлена зависимость между системными уровнями прооксидантных биомаркеров (миелопероксидаза, метилглиоксаль, супероксид-анион, внеклеточная супероксиддисмутаза 3) и частотой развития ДПН [14].

Таким образом, появились новые данные, подтверждающие, что более высокие уровни прооксидантных биомаркеров связаны с более высоким риском ДПН. Окислительный стресс, усиленное образование конечных продуктов гликирования, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов – молекул, обладающих повышенной способностью к взаимодействию с другими молекулами. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, прежде всего эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и, как следствие, невропатию. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона) у пациентов с ДПН снижена. Преодолеть окислительный стресс помогают экзогенные антиоксиданты [15].



Результаты КМР у пациента с СД 2-го типа и субклинической стадией ДПН (А – правый глаз, Б – левый глаз)





Первое место среди антиоксидантов и препаратов, назначаемых в качестве патогенетического лечения ДПН, занимает тиоктовая кислота (ТК). Высокая эффективность ТК доказана во многих двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (табл. 1) [16–21]. У пациентов с болевой формой ДПН при внутривенном назначении ТК в течение трех недель достоверно уменьшается позитивная невропатическая симптоматика (боль, жжение, онемение и парестезии) по шкале TSS (Total Symptom Score). В исследованиях SYDNEY I и SYDNEY II, посвященных оценке эффективности внутривенной и таблетированной форм ТК, зафиксирована положительная динамика не только в отноше-

нии невропатической боли, но и в отношении объективных неврологических симптомов (чувствительные нарушения, изменение рефлексов, мышечная сила). Это свидетельствует об улучшении функции периферических нервов. Четыре клинических исследования (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) эффективности внутривенного введения ТК в течение трех недель вошли в метаанализ. Согласно полученным результатам, снижение выраженности симптоматики по шкале TSS более чем на 50% наблюдалось у 52,7% пациентов, получавших альфа-липоевую кислоту, и у 36,9% пациентов, принимавших плацебо ( $p < 0,05$ ) [22]. В 2010 г. были опубликованы результаты совещания Торонтов-

ской группы экспертов по ДПН, которые признали ТК единственным патогенетическим средством лечения ДПН с доказанной эффективностью и уровнем доказательности – класс А [7].

Берлитион (Берлин-Хеми/А. Менарини), содержащий ТК, зарекомендовал себя как препарат с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью. При ДПН лечение должно быть двух-этапным:

- этап I: Берлитион 600 мг внутривенно капельно в течение 15 дней;
- этап II (поддерживающая терапия): Берлитион 600 мг (две таблетки по 300 мг) один раз в день в течение 2–6 месяцев.

Поскольку пища может снижать максимальную концентрацию альфа-липоевой кислоты в плазме

Таблица 1. Клинические исследования эффективности тиоктовой кислоты

Исследование	Длительность	Способ введения	Доза, мг	Количество пациентов, абс.	Методы исследования	Результат
ALADIN I	3 недели	Внутривенно	100/600/1200/плацебо	328	TSS, NDS, HPAL	TSS (+) NDS (+) HPAL (+)
ALADIN II	2 года		600/1200/плацебо	65	ЭНМГ	ЭНМГ (+)
ALADIN III	3 недели + 6 месяцев	Внутривенно, внутрь	600 внутривенно + 1800/плацебо внутрь	509	TSS, NIS	TSS (-) NIS (-)
SYDNEY I	3 недели	Внутривенно	600/плацебо	120	TSS, NSC, NIS, NIS-LL, ЭНМГ, КСТ, КВТ	TSS (+) NIS (+) NIS-LL (-) ЭНМГ (-) КСТ (-) КВТ (-)
SYDNEY II	5 недель	Внутрь	600/1200/180/плацебо	181	TSS, NIS	TSS (+) NIS (+)
ORPIL	3 недели	Внутрь	1800/плацебо	24	TSS, HPAL, NDS	TSS (+) HPAL (-) NDS (+)
DECAN	4 месяца	Внутрь	800/плацебо	73	BCP	BCP (+)
NATHAN I	4 года	Внутрь	600/плацебо	460	NIS, NIS-LL, ЭНМГ, КСТ, BCP	NIS (+) NIS-LL (+) ЭНМГ (-) КСТ (-) BCP (-)
NATHAN II	3 недели	Внутривенно	600/плацебо	447	TSS, NIS	TSS (+) NIS (-)

Примечание. TSS – Total Symptom Score. NDS (Neuropathy Disabling Score) – шкала инвалидирующих симптомов при невропатии. HPAL – Hamburg Pain Adjective List. ЭНМГ – электронейромиография. NIS (Nueropathy Impairment Score) – шкала неврологического дефицита. КСТ – количественное сенсорное тестирование. BCP – вариабельность сердечного ритма.



и увеличивать время установления пика концентрации препарата в крови, таблетированную форму препарата рекомендуют принимать за 30 минут до еды.

Продолжительный прием Берлитиона оправдан так называемым болезнью-модифицирующим эффектом, который заключается в замедлении прогрессирования заболевания. Такой вывод сделан на основании результатов четырехлетнего наблюдения за пациентами с СД и ДПН, принимавшими ТК. Статистически значимые различия в исследуемой группе и группе плацебо были выявлены при оценке объективных неврологических симптомов по шкале NIS (Neuropathy Impairment Score): у пациентов, принимавших ТК, показатель мышечной силы был выше, чем у пациентов, получавших плацебо. В данном исследовании также продемонстрирован хороший профиль безопасности ТК при длительном применении [20].

При болевой форме ДПН, невропатическом болевом синдроме препаратами выбора являются прегабалин, габапентин, дулоксетин [4]. Но их назначение нередко ограничивается сопутствующими заболеваниями пациентов с СД, а также спектром нежелательных побочных явлений.

СД, будучи независимым фактором риска как острых сосудистых эпизодов, так и прогрессирующего снижения когнитивных функций, приводит к повреждению центральной нервной системы. Оба осложнения СД потенциально несут в себе угрозу жизни

и способствуют снижению качества жизни пациентов. Например, пациенты с диабетической энцефалопатией (ДЭ) вследствие когнитивных нарушений не могут адекватно поддерживать уровень гликемии (следовать гипогликемической диете, вовремя принимать препараты, правильно рассчитать необходимую дозу инсулина), что приводит к ухудшению течения СД и прогрессированию его осложнений. Частота ДЭ варьируется в широких пределах. Скорее всего это связано с наличием у больных СД других сердечно-сосудистых факторов риска поражения головного мозга. Так, в исследовании D. Brunce и соавт. у 17,5% пожилых пациентов с СД 2-го типа наблюдалось снижение повседневной активности, у 11,3% – когнитивные нарушения [23].

Как и при ДПН, ведущим повреждающим фактором нейронов головного мозга является окислительный стресс вследствие гипергликемии, который нарушает структуру митохондриальной ДНК, активируя регенеративные полимеразы. В результате нарушается утилизация глюкозы и в клетках накапливаются промежуточные продукты обмена. Но гипергликемия – не единственный повреждающий механизм при ДЭ. Подтверждение тому – результаты исследования ACCORD-mind, которые показали отсутствие влияния интенсивной гипогликемической терапии на когнитивный дефицит [24].

К развитию когнитивных нарушений также приводят сосудистые изменения в виде утол-

щения стенок мелких артерий по типу липогиалиноза и атероматоза [25].

В последние годы активно обсуждается роль СД как пускового фактора нейродегенеративных процессов в головном мозге. Так, гиперинсулинемия способствует увеличению уровня бета-амилоида, образованию нейрофибрилярных клубочков и сенильных бляшек [26–28]. Обсуждается значимость гипогликемических эпизодов в развитии когнитивных нарушений, особенно у пациентов с СД 1-го типа.

В настоящее время доказано, что тяжелые гипогликемические состояния ассоциируются с развитием когнитивных нарушений, особенно при наличии других факторов риска [29]. Кроме того, у пациентов с СД, особенно в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, отмечаются нарушение свертывающей системы крови, активация тромбоцитов, повышение способности тромбоцитов к агрегации.

К клиническим симптомам ДЭ относятся снижение памяти, замедление мыслительных процессов, трудности при запоминании новой информации. При нейропсихологическом исследовании выявляются нарушения слухоречевой и зрительной памяти, снижение концентрации внимания, замедление мышления и обработки информации, нарушение управляющих функций, снижение памяти на текущие события. У пациентов нередко имеют место эмоциональные нарушения в виде повышенной тревожности, эмоциональной лабильности, снижения фона настроения [27, 28]. Как правило, выявляются легкие или умеренные когнитивные нарушения, редко развивающиеся до стадии деменции [28]. Перечень когнитивных функций, которые снижаются при СД 1-го и 2-го типа, представлен в таблице 2 [26].

При магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с ДЭ выявляемые изменения носят неспецифический характер: признаки церебрального поражения мелких сосудов в виде неболь-

Таблица 2. Перечень когнитивных функций, которые нарушаются при СД 1-го и 2-го типа

Тип сахарного диабета	Функция
1-й	Скорость обработки информации Внимание Психомоторная эффективность (производительность) Гибкость мышления Зрительное восприятие
2-й	Память Лобные/управляющие функции Темп мышления



ших очагов в белом веществе головного мозга, преимущественно перивентрикулярно, незначительное расширение субархноидальных пространств, боковых желудочков и атрофия коры головного мозга [30].

Обратите внимание: ДЭ длительное время может протекать бессимптомно. Поэтому в целях раннего выявления заболевания и своевременного начала лечения всем пациентам с СД 1-го и 2-го типов ежегодно должны проводиться скрининговые тесты (mini-Cog, MoCA (Montreal Cognitive Assessment), Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)).

Лечение ДЭ складывается из нескольких направлений:

- 1) коррекция уровня глюкозы в крови;
- 2) коррекция сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска;
- 3) медикаментозная терапия (антиоксиданты, антиагреганты, сосудистые и ноотропные препараты);
- 4) когнитивный тренинг.

Одним из препаратов с плейотропными эффектами, позволяющими воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза ДЭ, является дипиридамола (Курантил). Курантил улучшает микроциркуляцию головного мозга, оказывает антиагрегантный эффект, который связан с подавлением тромбоцитарной фосфодиэстеразы, ингибированием аденозиндезаминидазы и повышением концентрации аденозинмонофосфата и аденозина. Аденозин через A<sub>2</sub>-рецепторы активирует аденилатциклазу, оказывая антиагрегантный эффект. Дипиридамола улучшает эндотелиальную дисфункцию, оказывая вазодилатирующее действие, а также подавляет образование эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы кислорода, то есть проявляет антиоксидантный эффект [31].

Эффективность Курантила при ДЭ продемонстрирована в недавнем исследовании с участием 708 пациентов с СД, перенесших ишемический инсульт. Пациенты

были разделены на четыре группы. В первой группе назначали дипиридамола (Курантил) 75 мг три раза в сутки, во второй – ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, в третьей – ацетилсалициловую кислоту и магния гидроксид (Кардиомагил) 75 мг/сут, в четвертой – клопидогрел (Плавикс) 75 мг/сут. Для оценки когнитивных функций использовались шкалы MoCA и оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination). Полученные результаты подтвердили достоверно значимое улучшение когнитивных функций, психоэмоционального статуса и качества жизни в группе пациентов, получавших дипиридамола (Курантил) [32].

СД служит независимым фактором риска развития ишемического инсульта. Ишемический инсульт у пациентов с СД ассоциируется с более тяжелым течением, более частым развитием отека головного мозга, более медленным восстановлением неврологических функций и более высоким процентом инвалидизации [30]. Постинсультные когнитивные нарушения у пациентов с СД регистрируются чаще, чем у пациентов с нормогликемией [30].

При СД преобладают атеротромботический и лакунарный патогенетические подтипы. Множественные лакунарные инсульты, часто протекающие бессимптомно, остаются недиагностированными, что приводит к отсутствию вторичной профилактики ишемического инсульта. Доказано, что у пациентов с СД, перенесших малые инсульты и транзиторные ишемические атаки, частота повторного ишемического инсульта выше, чем у пациентов с нормогликемией [33].

Вторичная профилактика ишемического инсульта у пациентов с СД включает:

- 1) поддержание нормогликемии (коррекция образа жизни, гипогликемическая терапия);
- 2) контроль артериального давления (целевой уровень артериального давления у пациентов с СД должен быть менее 130/80 мм рт. ст.);
- 3) использование антиагрегантов;
- 4) назначение гиполипидемической терапии при некардиоэмболическом варианте ишемического инсульта.

В качестве антиагрегантной терапии рекомендуется ацетилсалициловая кислота (АСК) от 75 до 325 мг/сут. На фоне применения

**NB**

### Алгоритм ведения пациента с сахарным диабетом и неврологическими осложнениями

- ✓ Диагностика диабетической полиневропатии и энцефалопатии
- ✓ Скрининг на автономную ДПН, проведение сердечно-сосудистых тестов
- ✓ Исключение полиневропатии и энцефалопатии другой этиологии
- ✓ Оценка факторов риска сосудистых осложнений и их коррекция
- ✓ Немедикаментозная терапия: диета, регулярные физические нагрузки, отказ от курения, алкоголя
- ✓ Назначение патогенетической терапии ДПН: Берлитион 600 мг/сут
- ✓ Лечение ДЭ: коррекция факторов риска, антиагрегантная и вазоактивная терапия (Курантил), ноотропные препараты, когнитивный тренинг
- ✓ Профилактика ишемического инсульта: АСК или АСК + дипиридамола
- ✓ Оценка необходимости назначения симптоматической терапии при болевой форме ДПН, автономной диабетической невропатии





АСК снижается риск повторного инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти у пациентов с СД [34].

Дипиридамол (Курантил) в отличие от АСК не оказывает повреждающего воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поэтому может быть рекомендован в качестве антиагрегантного средства при наличии противопоказаний к применению АСК. В национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. комбинация дипиридамола и АСК признана предпочтительной у пациентов после

некардиоэмболического инсульта или транзиторной ишемической атаки (уровень доказательности 1А) [34].

Подтверждена эффективность комбинированного приема дипиридамола 200 мг два раза в день и АСК 25 мг два раза в день [35]. Предполагается, что именно дополнительные плейотропные эффекты (в частности, противовоспалительный и антиоксидантный) обуславливают преимущества дипиридамола при его добавлении к АСК в рамках вторичной профилактики инсульта [36].

С целью профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения дипиридамол 75 мг обычно назначают 3–6 раз в день. Максимальная суточная доза – 450 мг, в тяжелых случаях доза может быть увеличена до 600 мг/сут.

Раннее начало патогенетической терапии препаратом Берлитион позволяет сохранить целостность периферических соматических и автономных нервов, уменьшить повреждающее действие окислительного стресса на нейроны головного мозга, улучшить качество жизни пациентов и снизить нагрузку на сферу здравоохранения. \*

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
2. Дедов И.И., Калашикова М.Ф., Белоусов Д.Ю. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования Форсайт-СД2 // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 6. С. 403–419.
3. Ziegler D. Diabetic polyneuropathy // Internist (Berl.). 2020. Vol. 61. № 3. P. 243–253.
4. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
5. Shillo P., Sloan G., Greig M. Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? // Curr. Diab. Rep. 2019. Vol. 19. № 6. P. 32.
6. Azmi S., Ferdousi M., Kalteniece A. et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2019.
7. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
8. Serhiyenko V., Serhiyenko A. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment // World J. Diabetes. 2018. Vol. 9. № 1. P. 1–24.
9. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
10. Himeno T., Kamiya H., Nakamura J. Diabetic polyneuropathy: progress in diagnostic strategy and novel target discovery, but stagnation in drug development // J. Diabetes Investig. 2020. Vol. 11. № 1. P. 25–27.
11. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В. и др. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы // Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 5. С. 155–162.
12. Клинические рекомендации Минздрава РФ. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / под ред. И.И. Дедова. М., 2019.
13. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
14. Herder D., Roden M., Ziegler D. Novel insights into sensorimotor and cardiovascular autonomic neuropathy from recent-onset diabetes and population-based cohorts // Trends Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 30. № 5. P. 286–298.
15. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Диабетические и недиабетические полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 4. С. 113–121.
16. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid (ALADIN study) // Diabetologica. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
17. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
18. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

## Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия<sup>1</sup>

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>2</sup>
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

## Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



### Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

**Международное непатентованное название:** тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой ( $\alpha$ -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

**Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

#### Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D, Nowak H, Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU-BER-03-2019-V1-print. Одобрено 07.10.2019, годеи до 07.10.2021



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**



19. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha lipoic acid in diabetic neuropathy // Free Radic. Res. 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
20. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4-years in diabetic polyneuropathy (the NATHAN-1 trial) // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
21. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
22. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
23. Bruce D.G., Casey G.P., Grange V. et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2003. Vol. 61. № 1. P. 59–67.
24. Williamson J.D., Miller M.E., Bryan R.N. et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study (ACCORD-MIND): rationale, design, and methods // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 99. № 12A. P. 112i–122i.
25. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10113. P. 2673–2734.
26. Kim H.-G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus // Yeungnam Univ. J. Med. 2019. Vol. 36. № 3. P. 183–191.
27. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4 (2S). С. 30–40.
28. Сосина В.В., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете // Неврология, психиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. № 1. С. 90–95.
29. Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K. et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. 2009. Vol. 301. № 15. P. 1565–1572.
30. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: МИА, 2011.
31. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Неврологические осложнения сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 19. С. 30–37.
32. Ковальчук В.В. Сосудистая когнитивная дисфункция на фоне сахарного диабета. Понимание особенностей этиопатогенеза – ключ к повышению эффективности терапии // Нервные болезни. 2020. № 3. С. 12–21.
33. Chen W., Pan Y., Jing J. et al. Recurrent stroke in minor ischemic stroke or transient ischemic attack with metabolic syndrome and/or diabetes mellitus // J. Am. Heart Assoc. 2017. Vol. 6. № 6. P. e005446.
34. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 6. С. 7–122.
35. Стаховская Л.В. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М.: МЕДпресс-информ, 2017.
36. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A. et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes // Thromb. Haemost. 2013. Vol. 109. № 2. P. 280–289.

## Diabetic Polyneuropathy and Encephalopathy: the Algorithm for Management of Patients

L.T. Akhmedzhanova, PhD, O.A. Solokha, PhD

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Luisa T. Akhmedzhanova, luiziana78@mail.ru

*The prevalence of diabetes in the world has become the sort of an epidemic. In addition the number of patients with its complications increases. Diabetic polyneuropathy is one of the most common complications of diabetes. Hyperglycemia is also a risk factor for cognitive impairment and ischemic stroke. In the absence of adequate treatment, diabetic polyneuropathy and encephalopathy, as they progress, lead to the decrease in the quality and life expectancy of patients. In this regard, the role of timely diagnosis of these cases is difficult to overestimate. The article analyzes the clinical symptoms of neurological disorders of diabetes mellitus, as well as the current recommendations for the examination and treatment of patients.*

**Key words:** *diabetic polyneuropathy, cardiac diabetic neuropathy, confocal corneal microscopy, diabetic encephalopathy, thioctic acid, dipyridamole*



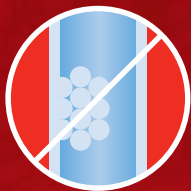
# Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант<sup>1, 2</sup>

Вазодилатирующее средство<sup>1, 2</sup>

Оказывает иммуномодулирующее действие<sup>1</sup>



Предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, образование тромбов<sup>1, 2</sup>



Обладает сосудорасширяющим эффектом, нормализует венозный отток<sup>1, 2</sup>



Улучшает микроциркуляцию любого генеза<sup>1, 2</sup>



Повышает резистентность к ОРВИ и гриппу, увеличивает продукцию интерферона альфа и гамма (Курантил® N 25)<sup>1</sup>

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120<sup>1</sup>

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40<sup>2</sup>

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25, Курантил® N 75 (МНН: дипиридамо́л). Показания к применению: лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил® N 25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил® N 75). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие: нечасто (> 1/1000; < 1/100): тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (> 1/10000 < 1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (< 1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамо́л при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамо́л усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® N в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® N в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил® N 25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N 25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N 25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514).

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614).

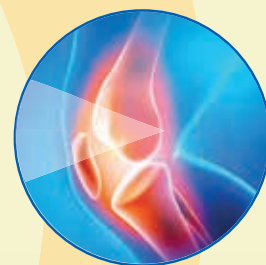
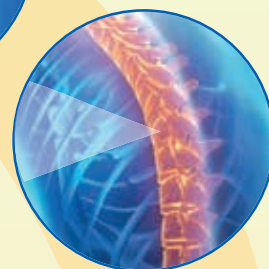
RU-Cur-08-2020-V1-print. Одобрено 02.07.2020. Годен до 02.07.2022

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

# нимесулид Нимесил®



Реклама

- ◆ Гранулированная форма – более быстрый результат<sup>1, \*\*</sup>
- ◆ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие<sup>2, 3</sup>
- ◆ Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань<sup>4, 5</sup>
- ◆ Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ<sup>6</sup>

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82.

2. K.D. Rainsford, Inflammopharmacology 14 (2006):120-137

3. Bianchi M., Brogгинi M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46

4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellaque J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

\* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

\*\* по сравнению с таблетированной формой

**Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению:** острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная Helicobacter pylori в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® PINO11439/01-070515 с изменениями от 28.08.17 и 05.06.18.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

RU\_NIM-10-2019-v1-press. Одобрено 25.10.2019. Срок использования до 25.10.2021.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**