

Коморбидный пациент в практике невролога: возможности лечения

А.С.Чуканова, Е.И.Чуканова[✉]

ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия
✉chukanova-elena@yandex.ru

Аннотация

У пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (ХЦВН), формирующейся на фоне различных факторов риска, нередко диагностируется от 4 до 8 заболеваний, относящихся к разным медицинским специальностям. Важность рассмотрения проблемы коморбидности у пациентов с ХЦВН обусловлена ухудшением прогноза течения заболевания, резким удорожанием лечения за счет проведения полифармакотерапии. Наиболее распространенными факторами риска развития как сердечно-сосудистых заболеваний в целом, так и ХЦВН являются артериальная гипертензия и сахарный диабет – две взаимосвязанные патологии, которые обладают взаимоусиливающим повреждающим действием на различные органы и системы организма, приводящие к ранней инвалидизации и смертности данных пациентов. ХЦВН, протекающая на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета, в подавляющем большинстве случаев сопровождается развитием диабетической полинейропатии. При выборе лечения пациентам с коморбидной патологией необходимо учитывать наличие имеющихся плеiotропных эффектов у назначаемых препаратов, что может способствовать эффективному лечению и снизить процент полипрогмазии. Такие препараты, как дипиридамо́л и тиоктовая кислота, благодаря своим многочисленным эффектам могут быть эффективны в лечении коморбидных пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и диабетической полинейропатией.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная недостаточность, диабетическая полинейропатия, факторы риска, коморбидность, полифармакотерапия, микроангиопатии, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антитромботическая терапия, дипиридамо́л, тиоктовая кислота.

Для цитирования: Чуканова А.С., Чуканова Е.И. Коморбидный пациент в практике невролога: возможности лечения. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 53–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190266

Review

Comorbid patient in neurologist practice: possibilities of treatment

Anna S. Chukanova, Elena I. Chukanova[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉chukanova-elena@yandex.ru

Abstract

From 4 to 8 comorbid diseases of various categories are commonly diagnosed in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (CVI) that develops at the background of various risk factors. The importance of comorbidity problem in patients with chronic CVI is explained with worse disease prognosis and increase of treatment cost due to the use of many different medications. The most common risk factors of both cardiovascular disorders and chronic CVI development are arterial hypertension and diabetes mellitus. These are two correlated pathologies with synergic damaging effect on various organs and systems that result in early disability and mortality of these patients. Chronic CVI comorbid with arterial hypertension and diabetes mellitus is in most cases accompanied by diabetic polyneuropathy development. When selecting treatment for patients with comorbid pathology it is necessary to consider the existing pleiotropic effects of prescribed medications that may contribute to successful treatment and reduce the percent of polypharmacy. Such medications as dipiridamol and alpha-lipoic acid may be effective in treatment of comorbid patients with chronic cerebrovascular disease and diabetic polyneuropathy due to their multiple effects.

Key words: chronic cerebrovascular insufficiency, diabetic polyneuropathy, risk factors, comorbidity, polipharmacotherapy, microangiopathies, endothelial dysfunction, oxidative stress, antithrombotic therapy, dipiridamol, alpha-lipoic acid.

For citation: Chukanova A.S., Chukanova E.I. Comorbid patient in neurologist practice: possibilities of treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 53–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190266

По данным зарубежных исследователей, прогнозируется дальнейший рост встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, распространенность ишемической болезни сердца к 2030 г. увеличится на 9,3%, артериальной гипертензии – на 9,9%, инсульта – на 25%. Специалисты США подсчитали, что если имеющаяся в настоящее время тенденция к увеличению распространенности ССЗ сохранится, то к 2030 г. прямые (медицинские) затраты на борьбу с ССЗ в США увеличатся на 200%, а не прямые (потери производительности) на 60% [1]. Аналогичные тенденции характерны и для нашей страны. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), экономический ущерб от ССЗ в России в последние годы составляет 3,5% внутреннего валового продукта страны, т.е. около 12 трлн рублей, что сопоставимо с государственными расходами на здравоохранение.

К настоящему времени в целом сформировано представление о многофакторном механизме развития недостаточности мозгового кровообращения. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (ХЦВН), или хроническая ишемия мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и психоэмоциональными нарушениями [2].

Как правило, у одного пациента с ХЦВН отмечается сочетание нескольких факторов риска, отдельный вклад каждого из которых довольно сложно оценить. Каждый фактор риска развития ССЗ в известной степени является пусковым механизмом для последующего развития других факторов риска. При этом ни один из факторов риска не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности.

В 1991 г. V.Dzau и E.Braunwald высказали гипотезу о том, что последовательность развития ССЗ может быть представлена в виде сердечно-сосудистого континуума. В этой концепции были объединены патофизиологические механизмы от наличия и реализации факторов риска до формирования развития того или иного вида сосудистой недостаточности [3].

Коморбидность – сочетание у одного пациента двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. Наличие коморбидности резко удорожает лечение за счет проведения полифармакотерапии и существенно ухудшает прогноз [4, 5].

В среднем при обследовании пациентов пожилого и старческого возраста выявляется от 4 до 8 ведущих заболеваний. Коморбидный пациент наблюдается разными специалистами, каждый из них выписывает несколько препаратов для лечения заболевания по профилю обращения, поэтому наличие нескольких заболеваний у одного пациента приводит к полифармакотерапии, направленной на коррекцию различных патологических состояний. Чем старше пациент и чем больше у него заболеваний, тем вероятность политерапии выше [4]. Анализ 1 808 015 амбулаторных карт пациентов Шотландии выявил, что при наличии 6 заболеваний в 45% случаев пациенты получают 5 и более препаратов [6–8].

Наиболее распространенными факторами риска развития как ССЗ в целом, так и ХЦВН являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). АГ является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска, являясь в то же время самостоятельным заболеванием. Клинически поражение головного мозга выявляется более чем у 1/2 пациентов с АГ и в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней. Развитие эмоциональных и когнитивных нарушений происходит уже на начальных этапах поражения головного мозга и колеблется от легких нарушений, позволяющих жить самостоятельно, до деменции, развивающейся по мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности, при наличии которой больной полностью беспомощен в быту.

Важность рассмотрения проблемы сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с СД обусловлена нарастанием пандемии СД. СД и АГ – две взаимосвязанные патологии, которые обладают взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, сосуды центральной нервной системы, почки, сосуды сетчатки и нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [9, 10].

По данным эпидемиологических исследований, в развитых странах диабетическая полинейропатия относится к наиболее часто встречающемуся варианту периферических невропатий [11].

Полинейропатия – множественное поражение периферических нервов, представляющее собой преимущественно дистальный, симметричный моторно-сенсорный процесс, связанный с экзогенной интоксикацией либо с эндогенными метаболическими нарушениями, и проявляющийся периферическими параличами, трофическими и вегетативно-сосудистыми расстройствами [11].

В настоящее время наиболее распространенными являются следующие теории патогенеза диабетической полинейропатии [11, 12]:

- полиоловый путь утилизации глюкозы, приводящий к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы, активации протеинкиназы С, истощению миоинозитола и угнетению Na^+ - K^+ -АТФазы;
- недостаточность миоинозитола – в результате усиленного поступления глюкозы внутрь нейронов транспорт миоинозитола в клетку конкурентно ингибируется, снижается активность Na^+ - K^+ -АТФазы, что приводит к внутриклеточной аккумуляции Na^+ , задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, уменьшению числа глиальных клеток аксонов и в итоге – к дегенерации периферических нервов;
- прямое глюкозотоксическое действие – глюкоза в высоких концентрациях способна вступать в реакции без участия ферментов со свободными аминогруппами, включая белки периферических нервов, что приводит к нарушению их проводящей функции;
- нарушение обмена полиненасыщенных жирных кислот омега-6-ряда (дигомо-гамма-линоленовой и арахидоно-

вой), что приводит к ослаблению эндоневрального кровотока;

- оксидативный стресс, в результате которого происходит образование свободных радикалов. Патологическое действие последних проявляется в повреждении структуры и нарушении функции биологических мембран. Реактивные формы кислорода способствуют появлению дисбаланса энергетического обмена и развитию эндоневральной гипоксии. Установлено, что гипоксия и ишемия тканей сопровождаются активацией перекисного окисления липидов;
- повреждение мелких кровеносных сосудов – согласно так называемой сосудистой гипотезе, микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы (*vasa nervorum*), является основной причиной повреждения нервных волокон при СД, а развившиеся в результате этого ишемия и гипоксия способствуют активации оксидативного стресса;
- снижение соотношения инсулин/С-пептид – результаты исследований показали влияние С-пептида на активность Na^+ - K^+ -АТФазы, эндотелиальной NO-синтетазы, экспрессию нейротрофных факторов, регуляцию молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у больных СД 1-го типа;
- иммунологический механизм – выработка организмом антител к инсулину, вызывающих комплементнезависимый, кальцийзависимый апоптоз нейронов, угнетение фактора роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон.

Патоморфологическим субстратом диабетической полинейропатии являются истончение миелинизированных волокон, диффузные или локальные демиелинизированные участки, дегенерация аксонов, уменьшение просвета *vasa nervorum* и утолщение базальной мембраны капилляров [13]. Принято считать, что при диабетической полинейропатии в основе развития острых и ассиметрично протекающих форм моно/полинейропатий лежат иммунные факторы (по некоторым данным, антитела к инсулину перекрестно связывают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон) и, возможно, ишемическое повреждение, а в основе развития хронических, симметричных форм – метаболические нарушения и микроангиопатия. Микроангиопатический компонент, как правило, присоединяется позднее и оказывает несколько меньшее патологическое воздействие.

Диабетическая микроангиопатия характеризуется микротромбозами и окклюзиями капиллярного русла, приводящими к ишемии и последующей дегенерации нервных волокон. Значимым фактором выступает эндотелиальная дисфункция, являющаяся следствием нескольких повреждающих воздействий – это метаболическое повреждение эндотелия вследствие воздействия избытков сорбитола и фруктозы, а также угнетения антиоксидантной глутатионовой системы из-за нехватки никотинамидадениндинуклеотидфосфата, который в большом количестве расходуется в полиоловом цикле. Вместе с тем конечные продукты гликирования белков индуцируют выделение провоспалительных цитокинов, обладающих известным повреждающим воздействием на эндотелиальные клетки.

Таким образом, как при развитии АГ, так и при течении СД формируются микроангиопатии, приводящие к формированию метаболических и гемодинамических нарушений. Поэтому поражение головного мозга у пациентов с АГ, в особенности в сочетании с течением СД, все чаще называют «болезнь мелких сосудов» [2, 14].

Начальным звеном данной патологической цепи, формирующейся на фоне различных факторов риска и, в частности, при формировании микроангиопатий, является развитие первичного системного гуморального ответа («цитокиновый ответ») и, в последующем, формирование

эндотелиальной дисфункции, приводящей к разрыву гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [15].

Во 2-й половине XX в. эндотелий стали рассматривать в качестве метаболически активного органа, влияющего на регуляцию тонуса сосудов и на течение различных процессов, происходящих внутри сосудистого русла. АГ, СД приводят к усугублению атеротромботического поражения артерий крупного калибра, дестабилизации атеросклеротических бляшек и возникновению эмболов. АГ и ее медиаторы (ангиотензин II) оказывают значительное влияние не только на мозговое кровообращение, но и на молекулярные и клеточные процессы в ткани мозга, что и приводит к развитию хронической церебральной ишемии (ХЦВН).

Развитие эндотелиальной дисфункции обусловлено нарушениями клеточного энергетического обмена сосудов капиллярного уровня, в том числе и микрососудов, что в первую очередь сопряжено с нарушением функций митохондрий. В генезе развития эндотелиальной дисфункции, как и в развитии ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, лежит развитие оксидативного стресса. В результате развития эндотелиальной дисфункции возникает дисбаланс между сосудорасширяющими, сосудосуживающими, антитромботическими факторами, а также между пролиферативными и провоспалительными факторами. Эндотелиальная дисфункция также тесно сопряжена с воспалением и дестабилизацией атеросклеротической бляшки. В целом иммунологическая дисфункция и воспаление являются основными факторами в генезе нарушений целостности ГЭБ.

Повреждение ГЭБ сопровождается вазогенным отеком, транссудацией плазменных белков и периваскулярным лизисом и развитием воспалительных процессов. Воспалительный процесс, затрагивающий микроциркуляторное русло, вызывает активацию глиальных клеток и секрецию медиаторов воспаления.

Развитие микроангиопатий формирует микротромбозы и окклюзии капиллярного русла, приводящие к дальнейшей ишемизации тканей. При нарушениях внутреннего эндотелиального слоя сосуда тромбоциты своим рецептором гликопротеином Ib прикрепляются к участку повреждения, взаимодействуя с коллагеновыми волокнами и фактором Виллебранда. Связывание с этими субстратами, а также с различными протромбогенными агонистами, появляющимися в плазме крови (аденозиндифосфат, тромбин, тромбоксан A_2 и др.), приво-

дит к активации тромбоцитов. Активация тромбоцитов сопровождается секрецией из них биологически активных соединений, которые могут усиливать процесс тромбообразования (аденозиндифосфат, тромбоксан A_2), стимулировать вазоконстрикцию (тромбоксан A_2), способствовать пролиферации клеток сосудистой стенки (тромбоцитарный и другие факторы роста) и стимулировать провоспалительные реакции в зоне повреждения, такие как активация эндотелия (CD40-лиганд) и привлечение лейкоцитов (хемокины и т.п.). Однако главным следствием активации тромбоцитов является изменение их поверхности – в результате конформационных перестроек комплекса гликопротеинов IIb/IIIa тромбоциты приобретают способность к связыванию фибриногена и некоторых других высокомолекулярных адгезивных лигандов (фак-

тор Виллебранда и др.). Фибриноген, взаимодействуя с гликопротеинами IIb/IIIa на разных тромбоцитах, образует между ними молекулярные мостики, что приводит к их склеиванию и формированию тромбоцитарных агрегатов.

Поскольку ХЦВН сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов, пациентам с ХЦВН рекомендован пожизненный прием антиагрегантов.

В настоящее время в лечении ХЦВН доказана эффективность нескольких антиагрегантных препаратов и их комбинаций в отношении редукции рисков повторных церебральных ишемических событий у пациентов с ХЦВН и лиц, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку некардиологической природы [16]. Однако наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота

(АСК), клопидогрел и комбинация дипиридамола с АСК.

Дипиридамолом был выведен на мировой рынок в 1960-е годы как коронарный вазодилатор. В последующем у дипиридамола были выявлены антиагрегантные свойства. Являясь представителем пиримидопиримидинов, он ингибирует функции тромбоцитов за счет подъема внутритромбоцитарного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) путем угнетения фосфодиэстеразы цАМФ, а также за счет блокады входа аденозина. Именно ингибция фосфодиэстеразы обратимо влияет на агрегацию тромбоцитов. Помимо подавления активности тромбоцитарной фосфодиэстеразы он является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы. В 1980-х годах был открыт еще один антитромботический механизм действия дипиридамола – увеличение выброса активатора плазминогена, важнейшего энзима фибринолиза [17]. Таким образом, антитромботический эффект дипиридамола реализуется через два дополняющих друг друга механизма: антиагрегантное действие, которое препятствует формированию тромба, и действие, связанное с активацией плазмина, приводящей к редукции образовавшегося тромба.

Соединяясь с аденозиновыми рецепторами, дипиридамолом вызывает следующие фармакологические эффекты:

- антиагрегантный: уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования;
- сосудорасширяющий: снижение сопротивления венечных и мозговых сосудов на уровне мелких артерий и артериол, раскрытие нефункционирующих коллатералей, увеличение объемной скорости коронарного и церебрального кровотока, снижение общего периферического сопротивления, снижение артериального давления;
- прочие эффекты: в частности, вентонизирующее действие, что может быть положительно использовано для лечения ишемической болезни головного мозга. Результаты европейских исследований по предупреждению инсультов (ESPS-I и ESPS-II) показали, что дипиридамолом как антиагрегант в качестве монотерапии или в сочетании с АСК, безусловно, оказывает мощное профилактическое действие на течение сосудистых заболеваний [18, 19].

Дипиридамолом как классический представитель антиагрегантных препаратов отличается от классической АСК меньшей способностью к индуцированию кровотечения. Другими преимуществами дипиридамола перед АСК считаются отсутствие гастротоксичности и возможность управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы.

Основное показание для назначения дипиридамола – первичная и вторичная профилактика ишемических событий, в том числе инсульта. У пациентов пожилого возраста необходимостью назначения антиагрегантной терапии увеличивается, однако значительно повышается ее риск. Поэтому именно пожилые люди нуждаются в наиболее безопасных препаратах, таких как дипиридамолом. Дипиридамолом также показан при непереносимости АСК, сопутствующем лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Кроме того, дипиридамолом является важным компонентом двойной антиагрегантной терапии (одновременное применение низких доз АСК и дипиридамола).

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что дипиридамолом усиливает опосредованный оксидом азота вазодилаторный эффект, т.е. способен активно влиять на нормализацию функций сосудистого эндотелия [17]. Кроме того, в терапевтических концентрациях дипиридамолом подавляет образование эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы кислорода, что улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия [20].

Протективный эффект дипиридамола отмечается преимущественно в отношении перекисного окисления мем-

бран и митохондриальных липидов эритроцитов и других клеток крови [21]. Кроме того, дипиридамолом ингибирует образование свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Это приводит к улучшению окислительно-восстановительных клеточных реакций. Во многих экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что нейтрализация свободных радикалов предупреждает развитие патологической вазореактивности и нарушение проницаемости ГЭБ [20–24].

На экспериментальных моделях низкие дозы дипиридамола оказались эффективными в предотвращении индуцированной ангиопатии и нефропатии за счет снижения вазоренального окислительного стресса [25].

Дальнейшее изучение эффектов дипиридамола показало, что образцы ишемизированной ткани животных, получавших препарат, прокрашиваются нейтрофильными красителями в минимальной степени. Нейтрофилы обычно ассоциируются с острым воспалением, их наличие у пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения свидетельствует о наличии воспалительных процессов. Дипиридамолом может минимизировать воспалительные процессы, инициированные нейтрофилами во время ишемии мозга.

На экспериментальных моделях показано, что дипиридамолом редуцирует экспрессию межклеточных молекул адгезии и матрикса металлопротеиназ в эндотелиальных клетках мозга. Дипиридамолом также ингибирует действие фактора некроза опухоли.

Дополнительным показанием к назначению пациентам с ССЗ дипиридамола являются факторы, способные привести к декомпенсации в течении ХЦВН – это возраст старше 60 лет, нестабильность системной гемодинамики (АГ, коронарная болезнь сердца, с изменением геометрических параметров сердца), дисметаболические состояния (дислипидемия, гипергомоцистеинемия, СД 2-го типа, избыточная масса тела) [26].

Помимо коррекции модифицируемых факторов риска, а также блокирования механизмов тромбообразования в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения на фоне АГ, СД, полинейропатии целесообразно использовать препараты, влияющие на формирование и развитие оксидативного стресса, например, тиоктовую кислоту (ТК).

ТК – мощный естественный липофильный антиоксидант, обладающий антиатеросклеротическим действием, способствующий нормализации углеводного и липидного обмена и являющийся важным коэнзимом пируватдегидрогеназного комплекса [27]. ТК может синтезироваться в организме, а также усваиваться из пищи и лекарственных средств. Терапевтический эффект ТК объясняют прежде всего ее антиоксидантным эффектом – способностью инактивировать свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных систем организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и витамина Е [27, 28]. ТК является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса, что и объясняет ее эффективность. Антиоксидантный эффект ТК также обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, способностью связывать свободные радикалы и свободное тканевое железо, предотвращая таким образом его участие в перекисном окислении липидов. Антиоксидантное действие ТК развивается благодаря ее способности переходить в дигидролипоевую, которая содержит свободные сульфгидрильные (SH) группы.

ТК не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и поддерживает работу эндогенных антиоксидантных систем организма [29]. Дополнительным преимуществом ТК является доказанный выраженный эффект утилизации глюкозы [30].

Противодействуя окислительному стрессу, ТК предупреждает ингибирование активности NO-синтазы и

усиливает кровоток в эндоневрии, улучшает микроциркуляцию, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву [30], а также потенцирует противовоспалительное действие глюкокортикоидов и оказывает иммуностимулирующее воздействие [30, 31].

Высокая эффективность и патогенетическое воздействие ТК доказаны экспериментальными и клиническими исследованиями [27–41]. Подавляющее большинство клинических исследований продемонстрировало эффективность лечения ТК в дозировках 600–1200 мг/сут при приеме в течение 1–3 мес. Доказано, что после окончания курса лечения ТК прослеживается «следовой» терапевтический эффект. ТК также показала безопасность применения в лечении пациентов, в том числе и пожилого возраста [39–41].

Таким образом, при выборе лечения пациентам с коморбидной патологией необходимо учитывать наличие имеющихся плейотропных эффектов у назначаемых препаратов. Такие препараты, как дипиридамол и ТК, благодаря своим многочисленным эффектам, могут быть эффективны в лечении коморбидных пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и диабетической полинейропатией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. 63-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 17–21 мая 2010 г. Резолюции и решения. Приложения (WHA63/2010/REC/1). Прил. 4. Женева, 2010. [Vsemirnaya organizatsiia zdravookhraneniia. 63-ia sessiia Vsemirnoi assamblei zdravookhraneniia, Zheneva, 17–21 maia 2010 g. Rezoliutsii i resheniia. Prilozheniia (WHA63/2010/REC/1). Pril. 4. Geneva, 2010 (in Russian).]
2. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методическое пособие. М., 2010. [Levin O.S. Distsirkuliatornaia entsefalopatiia. Metodicheskoe posobie. Moscow, 2010 (in Russian).]
3. Dzaui V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121: 1244–63.
4. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск: РИО ИГМАПО, 2013. [Belialov F.I. Lechenie vnutrennikh boleznei v usloviakh komorbidnosti. Irkutsk: RIO IGMAPO, 2013 (in Russian).]
5. Журавлев Ю.И., Тхорикова В.Н. Современные проблемы измерения полиморбидности. Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. 2013; 11 (154), вып. 22: 214–19. [Zhuravlev Yu.I., Tkhorikova V.N. Sovremennye problemy izmereniia polimorbidnosti. Nauchnye vedomosti BelGU. Seria Meditsina. Farmatsiia. 2013; 11 (154), vyp. 22: 214–19 (in Russian).]
6. Payne R et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharm* 2014; 70 (5): 575–81.
7. Bushardt RL et al. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Int Aging* 2008; 3 (2): 383–9.
8. Gnjidic D. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65 (9): 989–95.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2117–28.
10. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Рабочая группа под руководством Р.Г.Оганова. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800>. [Komorbidnaia patologiiia v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Rabochaia gruppya pod rukovodstvom R.G.Oganova. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6). <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800> (in Russian).]
11. Левин О.С. Полиневропатия. М.: Мед. информ. агентство, 2011. [Levin O.S. Polinevropatiia. Moscow: Med. inform. agentstvo, 2011 (in Russian).]
12. Kramer H, Rolke R, Hecht M. Follow-up of advanced diabetic neuropathy. *J Neurol* 2005; 252 (3): 315–20.
13. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88: 947–99.
14. Чуканова Е.И. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека (кардиология/неврология). 2014; 13: 14–20. [Chukanova E.I. Otdelnye mekhanizmy patogenezha formirovaniia nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniia. Farmateka (kardiologiiia/nevrologiia). 2014; 13: 14–20. (in Russian).]
15. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian).]
16. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507.
17. Hasday JD, Sitrin RG. Dipyridamole stimulates urokinase production and suppresses procoagulant activity of rabbit alveolar macrophages: a possible mechanism of antithrombotic action. *Blood* 1987; 69 (2): 660–7.

18. Ariesen MJ, Algra A, Kappelle LJ. Antiplatelet drugs in the secondary prevention after stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease? A subgroup analysis from ESPS-2. *Stroke* 2006; 37 (1): 134–8.
19. ESPS Group. European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990; 21: 1122–30.
20. Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke* 2003; 34 (3): 764–9.
21. Chakrabarti S, Freedman JE. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature. *Vascul Pharmacol* 2008; 48 (4–6): 143–9.
22. Kusmic C, Petersen C, Picano E et al. Antioxidant effect of oral dipyridamole during cerebral hypoperfusion with human carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (2): 141–5.
23. Nelson CW, Wei EP, Povlishock JT et al. Oxygen radicals in cerebral ischemia. *Am J Physiol* 1992; 263 (5), pt. 2: H1356–62.
24. Weisbrodt-Lefkowitz M, Reuhl K, Perry B et al. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 53 (1–2): 333–8.
25. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–50.
26. Воробьева О.В. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016; 3 (25): 15–8. [Vorob'eva O.V. Pleiotropic effects dipiridamola: klinicheskie perspektivy. *Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologia*. 2016; 3 (25): 15–8 (in Russian).]
27. Arivazhagan P, Juliet P, Panneerselvam C. Effect of DL alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aged rats. *Pharmacol Res* 2000; 41 (3): 299–303.
28. Gurer H, Ozgunes H, Oztezcan S et al. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity. *Free Radic Biol Med* 1999; 27 (1–2): 75–81.
29. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–84.
30. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997; 29: 315–31.
31. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6 (1): 15–28. DOI: 10.1177/2040622314552071
32. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD et al. Lipoic acid improves nerve blood ow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 1160–7.
33. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 1040–3.
34. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al.; ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomised controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
35. 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 doubleblind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res* 1999; 31 (3): 171–9.
36. Andreassen CS, Jakobsen J, Andersen H. Muscle Weakness – A Progressive Late Complication in Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy. *Diabetes* 2006, 55: 806–12.
37. Ametov A, Barinov A, O'brien P et al.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
38. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 114–21.
39. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 110 (4): 63–6. [Barantsevich E.R., Posokhina O.V. Podkhody k terapii nevrologicheskikh proiavlenii sakharnogo diabeta. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii*. 2010; 110 (4): 63–6 (in Russian).]
40. Чуканова Е.И. Эффективность тиоктагида при лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Журн. неврологии и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2001; 101 (11): 31–5. [Chukanova E.I. Effektivnost' tioktatsida pri lechenii bol'nykh s distsirkulatornoi entsefalopatiei. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatr. im. S.S.Korsakova*. 2001; 101 (11): 31–5 (in Russian).]
41. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ влияния тиоктагида и солкосерила на риск развития инсульта и прогрессирование ДЭ. В кн.: Международный форум неврологов. Ереван, 2004; с. 195–99. [Chukanova E.I. Farmakoeconomicheskii analiz vliianiia tioktatsida i solkoserila na risk razvitiia insul'ta i progressirovanie DE. V kn.: *Mezhdunarodnyi forum nevrologov. Yerevan*, 2004; p. 195–99 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чуканова Анна Сергеевна – канд., мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Чуканова Елена Игоревна – д-р мед. наук, проф., каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».
E-mail: chukanova-elena@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3291-9615>

Anna S. Chukanova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.

Elena I. Chukanova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: chukanova-elena@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3291-9615>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019