

Оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила в терапии хронической ишемии головного мозга

Дадашева М.Н.¹, Золотовская И.А.², Горенков Р.В.^{3,4}, Дадашева К.Н.¹, Лебедева Д.И.⁵

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень
¹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, стр. 1; ²Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
³Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁵Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Цель исследования — изучение клинической эффективности и переносимости препарата нафтидрофурил (Дузофарм®) у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Пациенты и методы. В открытом проспективном мультицентровом наблюдательном исследовании оценивали клиническую эффективность и переносимость лечения нафтидрофурилом у пациентов с ХИГМ. Для статистической оценки эффективности и переносимости нафтидрофурила были использованы данные 200 амбулаторных пациентов с ХИГМ I–II стадии, которые были включены в программу и получили полный курс лечения. Пациентам назначали нафтидрофурил в дозе 100 мг (2 таблетки) 3 раза в день. Базисная терапия, которую пациенты принимали до включения в наблюдательную программу, не отменялась. Оценка состояния пациентов проводилась по специально составленной анкете. Было запланировано четыре визита. Всем больным было проведено неврологическое обследование. Для изучения когнитивных функций и эмоционального состояния пациентов использовали следующие тесты и шкалы: тест Mini-cog, Краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС; Mini-Mental State Examination, MMSE), Шкалу самооценки тревоги Цунга, Шкалу субъективной оценки астении, Модифицированную балльную шкалу субъективных характеристик сна. Для оценки переносимости терапии регистрировались нежелательные реакции.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии нафтидрофурилом отмечались значительное улучшение самочувствия и регресс жалоб пациентов. К концу курса лечения наблюдалось значимое улучшение по всем шкалам, что свидетельствовало об уменьшении выраженности нарушений когнитивных функций, астенических и легких тревожных расстройств. При выполнении теста Mini-cog доля пациентов, которые смогли запомнить и воспроизвести три слова без ошибок, увеличилась с 43 до 86%, задание «Рисование часов» — на 65%. Отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций по КШОПС на 1,2 балла. По Шкале самооценки тревоги Цунга количество пациентов с тревожностью уменьшилось на 24%, число пациентов с инсомнией значительно уменьшилось на 31% по сравнению с исходным уровнем.

Заключение. Полученные результаты показали высокую эффективность и целесообразность назначения нафтидрофурила пациентам с ХИГМ I–II стадии и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; терапия; нафтидрофурил; когнитивные нарушения; астенические расстройства; диссомнические расстройства.

Контакты: Марина Николаевна Дадашева; donveles777@inbox.ru

Для ссылки: Дадашева МН, Золотовская ИА, Горенков РВ и др. Оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила в терапии хронической ишемии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-38-43

Evaluation of the efficacy and tolerability of naftidrofuryl in the therapy of chronic cerebral ischemia

Dadasheva M.N.¹, Zolotovskaya I.A.², Gorenkov R.V.^{3,4}, Dadasheva K.N.¹, Lebedeva D.I.⁵

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen
¹61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia; ²89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ³12, Vorontsovo Pole St., Build. 1, Moscow 105064, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁵54, Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Objective: to study the clinical efficacy and tolerability of naftidrofuryl (Duzofarm®) in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Patients and methods. A prospective open-label multicenter observational study evaluated the clinical efficiency and tolerability of naftidrofuryl treatment in patients with CCI. To statistically evaluate the efficacy and tolerability of naftidrofuryl, the investigators used data from 200 outpatients with Stages I–II CCI who were included in the program of treatment and received its full cycle. The patients were prescribed naftidro-

furyl at a dose of 100 mg (2 tablets) thrice daily. Basic therapy that the patients had received before their inclusion in the observation program was not discontinued. The patients' status was evaluated using a specially designed questionnaire. Four visits were scheduled. All the patients underwent neurological examination. To study the patients' cognitive functions and emotional state, the investigators used the following tests and scales: the Mini-Cog test, the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Zung Self-Rating Anxiety Scale, the Asthenia Subjective Assessment Scale, and the Modified Scoring Scale for Subjective Sleep Characteristics. Adverse reactions were recorded to evaluate the tolerability of therapy.

Results and discussion. Naftidrofuryl therapy significantly improved health and reversed complaints in the patients. By the end of the treatment cycle, there was a significant improvement on all scales, which suggested a decrease in the severity of cognitive impairment and asthenic and mild anxiety disorders. When performing the Mini-Cog test, the proportion of patients who were able to remember and recall three words without errors increased from 43 to 86%, and when doing the clock drawing test, the proportion increased by 65%. Cognitive functions on the MMSE were observed to statistically significantly improve by 1.2 scores. According to the Zung Anxiety Self-Rating Scale, the number of patients with anxiety disorders decreased by 24%, those with insomnia significantly declined by 31% compared with the baseline level.

Conclusion. The findings showed the high efficiency and appropriateness of naftidrofuryl administration to patients with Stages I–II CCI and hypertension.

Keywords: chronic cerebral ischemia; therapy; naftidrofuryl; cognitive impairment; asthenic disorders; dyssomnia disorders.

Contact: Marina Nikolaevna Dadasheva; donveles777@inbox.ru

For reference: Dadasheva MN, Zolotovskaya IA, Gorenkov RV, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of naftidrofuryl in the therapy of chronic cerebral ischemia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-38-43

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) остается одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем. Высокая распространенность, субсиндромальный характер жалоб и неврологических нарушений на начальном этапе, а также непрерывный прогрессивный характер течения заболевания усложняют своевременную диагностику и определяют важность изучения особенностей возникновения и течения ХИГМ. Выявление, контроль и коррекция факторов риска развития ХИГМ, выработка стратегий лечения и профилактики являются наиболее актуальными задачами в условиях реальной клинической практики.

Известно, что значимый вклад в развитие ишемии головного мозга вносит болезнь мелких сосудов — нарушения на уровне микроциркуляции. Маркерами патологического повреждения служат выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) лакунарные инфаркты, кровоизлияния, гиперинтенсивность белого вещества, расширенные периваскулярные пространства, атрофия головного мозга [1, 2]. При длительном процессе на фоне нейромедиаторного дисбаланса дисфункция эндотелия сосудов приводит к тому, что блокируется синтез вазодилататоров, снижается антитромботический потенциал, нарушается сосудистый тонус, повышается проницаемость сосудов.

Постановка диагноза проводится на основании определенных диагностических критериев — устанавливается связь между имеющимися клиническими, анамнестическими, инструментальными данными и нарушениями гемодинамики, признаками прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности. Клинические проявления при ХИГМ в виде когнитивных, моторных нарушений, аффективных расстройств многими авторами рассматриваются как результат именно нарушений на уровне мелких сосудов головного мозга.

Заболевания, являющиеся факторами риска ХИГМ, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), влияют на степень выраженности повреждения микроциркуляторного

русла [3, 4]. При дисфункции эндотелия вазоконстрикцию и ишемию вызывают в том числе и 5HT₂-рецепторы. Антагонистом серотониновых 5HT₂-рецепторов является нафтидрофурил (Дузофарм®), который избирательно блокирует 5HT₂-рецепторы поврежденных участков сосудистой стенки и проявляет себя не только как препарат с эндотелиопротективными свойствами, но и как мощный антивазоконстриктор, цитопротектор, ангиопротектор, антиагрегант [5, 6]. В алгоритм лечения ХИГМ включены улучшающие мозговое кровообращение и обменные процессы в головном мозге вазоактивные, ноотропные и нейропротективные препараты. Тем не менее выбор наиболее эффективной с точки зрения развития патофизиологических реакций терапии, позволяющей отсрочить развитие ХИГМ, замедлить ее прогрессирующее течение, является сложной задачей. В связи с этим важно дальнейшее изучение эффективности лекарственных средств (ЛС), оказывающих системный эффект, влияющих на улучшение кровообращения в ишемизированных зонах головного мозга и улучшающих реологические свойства крови. Ввиду этих данных, как и возрастающей значимости ХИГМ, дальнейшее изучение возможностей применения нафтидрофурила у пациентов с хронической церебральной патологией представляется целесообразным и определяет актуальность проведенной нами наблюдательной программы.

Целью нашего исследования было изучение клинической эффективности и переносимости нафтидрофурила у пациентов с ХИГМ.

Пациенты и методы. В открытом проспективном мультицентровом наблюдательном исследовании оценивали клиническую эффективность и переносимость лечения нафтидрофурилом у пациентов с диагнозом ХИГМ I–II стадии. В исследование включено 200 пациентов (66 мужчин и 134 женщины; средний возраст — 57,5 [50,0; 64,5] года).

Критерии включения: возраст пациентов старше 40 лет, верифицированный диагноз ХИГМ, отсутствие противопоказаний к назначению препарата нафтидрофурил, подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения: некомплаентность, тяжелые хронические соматические и психические заболевания, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, непереносимость препарата, наличие в анамнезе обмороков, эпизодов потери сознания, падения, злоупотребление психотропными препаратами и алкоголем, деменция [значение по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС; Mini-Mental State Examination, MMSE) <20 баллов], прием вазоактивных и ноотропных препаратов в течение последних 3 мес, участие в других клинических исследованиях, беременность, лактация.

Длительность наблюдения составила 2 мес, в течение которых выполнены четыре визита (V): V₁ – период скрининга, V₂ – через 5 дней, V₃ – через 30 дней и V₄ – через 60 дней. Во время V₁ проводили процедуру тщательного последовательного ознакомления пациентов с дизайном исследования, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на использование и обработку персональных данных, на участие в исследовании, а также получали информацию, что в любой момент и по любой причине могут выйти из исследования. Далее всем пациентам назначали нафтидрофурил в дозе 100 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение 2 мес, при этом базисную терапию, которую пациенты принимали до включения в наблюдательную программу, не отменяли.

В индивидуальные карты заносили демографические данные, жалобы, анамнез с указанием сопутствующих, перенесенных заболеваний и принимаемой терапии, а также результаты проведенных исследований. Во время всех визитов проводили неврологическое и соматическое обследование с измерением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Оценка когнитивных функций и эмоционального состояния пациентов проводили во время V₁, V₃ и V₄ с помощью следующих тестов и шкал: 1) тест Mini-cog – для скрининга когнитивных нарушений, слухоречевой памяти, зрительно-пространственных навыков; 2) КШОПС – для оценки психического статуса и выявления возможных когнитивных нарушений; 3) Шкала самооценки тревоги Цунга – для диагностики тревожности, фобий; 4) Шкала субъективной оценки астении – для определения степени выраженности общей астении, пониженной активности, снижения мотивации, физической и психической астении; 5) Модифицированная балльная шкала субъективных характеристик сна – для оценки сна и диссомнических расстройств. Во время каждого визита оценивали переносимость препарата, регистрировали нежелательные реакции (НР), анализировали динамику жалоб, данные неврологического и соматического статуса.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В качестве критерия значимости использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий χ^2 Пирсона. Во всех случаях значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Следует отметить выявленную коморбидность у включенных в исследование пациентов, которая представлена рядом заболеваний, существенным образом влияющих на соматический и неврологический профиль пациентов. Во избежание неверного толкования термина

«коморбидность» мы используем его как характеристику общего статуса пациента, имеющего более двух заболеваний (помимо ХИГМ), существующих самостоятельно и взаимно отягощающих состояние больного [7]. Выявлены следующие заболевания: АГ – в 100,0% случаев, нарушения липидного спектра, дислипидемия и атеросклероз средних и крупных мозговых сосудов – у 35,5%, ИБС – у 20%, СД 2-го типа – у 24,5%, гиподинамия – у 71,0%, курение – у 35,5%, ожирение и повышенный индекс массы тела – у 30,0%. У 6,0% больных в анамнезе был инсульт или транзиторная ишемическая атака, у 1,5% – инфаркт миокарда.

Во время V₁ у всех пациентов имелись когнитивные, эмоциональные и диссомнические нарушения разной степени выраженности. Большинство пациентов предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, шум в ушах, неустойчивость (пошатывание) при ходьбе, общую слабость, раздражительность, повышенную утомляемость, нарушение концентрации внимания, рассеянность. У 112 (56,0%) больных отмечены легкие когнитивные нарушения и астенические симптомы. При осмотре выявлялась неврологическая симптоматика в виде легкой асимметрии носогубных складок, девиации языка, анизорефлексии, нарушений координации и равновесия. У 88 (44,0%) пациентов с ХИГМ II стадии были жалобы на затруднение при подборе слов, забывчивость, трудности переключения с одной деятельности на другую, снижение умственной и физической работоспособности, сложности в профессиональной деятельности. Тревожные расстройства в виде подавленного настроения и чувства тревоги не достигали степени выраженных психических нарушений.

У 138 (69,0%) наблюдаемых пациентов отмечались разные виды диссомнических расстройств: трудность засыпания, неглубокий, непродолжительный сон с яркими сновидениями и частыми пробуждениями, чувство вялости, отсутствие ощущения отдыха после ночи, дневная сонливость. Некачественный сон мешал привычной деятельности, приводил к ухудшению когнитивных функций и эмоционального состояния. Через 30 дней приема нафтидрофурила пациенты отмечали значительное улучшение самочувствия по сравнению с исходным состоянием в виде снижения интенсивности и частоты головной боли, уменьшения головокружения и шума в ушах. Отмечена также положительная динамика неврологической симптоматики преимущественно в координаторной сфере в виде уменьшения пошатываний при ходьбе, устойчивости в позе Ромберга, уверенности при выполнении пальценосовой и пяточно-коленной проб (табл. 1).

При выполнении теста Mini-cog во время V₁ только 43% пациентов смогли запомнить и воспроизвести три слова без ошибок, через 30 дней приема нафтидрофурила количество таких пациентов увеличилось на 36%, через 60 дней – еще на 7%. В конце курса лечения 86% пациентов смогли запомнить и правильно повторить три слова. Задание «Рисование часов» в ходе V₁ выполнили без ошибок 12% пациентов, через 30 дней приема нафтидрофурила количество таких пациентов увеличилось на 31%, через 60 дней – на 34%. Таким образом, к V₄ уже 77% пациентов выполняли задание «Рисование часов» без ошибок. По КШОПС отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций на каждом из этапов курса терапии: до лечения – 27,6 [26,0; 30,0] балла, на 30-й день – 28,1 [27,0; 30,0],

на 60-й — 28,8 [28,0; 30,0]. Изначально (V_1) у 100% наблюдаемых пациентов имелись постоянные или проходящие после отдыха астенические симптомы разной степени выраженности. При заполнении «Субъективной шкалы оценки астении» во время V_4 отмечалась значимая положительная динамика по всем субшкалам астении по сравнению с исходным уровнем (см. рисунок). По Шкале самооценки тревоги Цунга в начале исследования (V_1) у 62,5% пациентов была выявлена легкая тревожность, у 37,5% — высокая тревожность. Через 30 дней лечения число пациентов с легкой тревожностью уменьшилось на 10,5%, к окончанию курса лечения — еще на 13,5%. Таким образом, количество пациентов с легкой тревожностью за курс лечения уменьшилось на 24,0% ($p < 0,05$). При анализе результатов модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна была выявлена значимая положительная динамика. Во время V_1 у 81,5% пациентов отмечались разной степени выраженности нарушения сна, к V_3 количество пациентов с инсомнией значимо уменьшилось на 12,5% по сравнению с исходным уровнем, на V_4 — еще на 18,5%. При анализе результатов модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна была выявлена значимая положительная динамика в виде улучшения показателей у 31% пациентов.

Одним из главных критериев эффективности терапии является удовлетворенность пациента лечением. Все наблюдаемые пациенты хорошо переносили терапию нафтидрофурилом. Оценка эффективности лечения пациентом и врачом проводилась по следующим критериям: отлично, хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно. И врачи, и пациенты дали высокую оценку эффективности нафтидрофурила (табл. 2). Переносимость терапии оценивали как очень

хорошую при отсутствии НР, как удовлетворительную — при легких НР, которые не требовали отмены препарата, как плохую — при умеренно выраженных НР, когда необходимо было отменить препарат. Вариант ответа «невозможно оценить» выбирали при потере контакта с пациентом (табл. 3). В целом отмечались хорошая переносимость препарата, отсутствие НР. Колебания АД в начале курса лечения были незначительны и не вызывали изменения состояния пациентов.

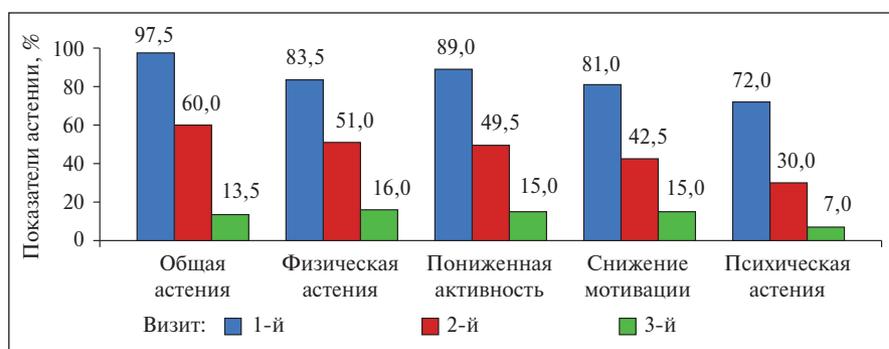
Таблица 1. *Динамика показателей функции сердечно-сосудистой системы и некоторых клинических симптомов в процессе терапии*

Table 1. *Time course of changes in the indicators of cardiovascular system function and some clinical symptoms during therapy*

Признак	V_1	V_3	V_4
АД систолическое, мм рт. ст.	132,5 [125,0; 140,0]	127,5 [120,0; 135,0]	129,0 [120,0; 138,0]
АД диастолическое, мм рт. ст.	85,0 [80,0; 90,0]	80,4 [70,8; 90,0]	85,3 [80,5; 90,0]
ЧСС, уд/мин	73,0 [69,0; 77,0]	69,5 [61,0; 78,0]	73,5 [59,0; 88,0]
Шум в ушах, п (%)	115 (57,5)	85 (42,5)	42 (21,0)
Координаторные нарушения, п (%)	74 (37,0)	44 (22,0)	8 (4,0)*

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей] и n (%). * — значимость различий ($p < 0,05$) между показателями во время 1-го и 3-го визитов.

Note. Quantitative variables are expressed as median values [25th; 75th percentiles] and n (%). * — the significance of differences ($p < 0.05$) between the values at Visits 1 and 3.



Динамика всех видов астении в процессе лечения
Dynamics of all types of asthenia during treatment

Таблица 2. *Оценка эффективности лечения нафтидрофурилом*

Table 2. *Evaluation of the efficiency of naftidrofuryl treatment*

Оценка	Число оценок, данных врачами, n (%)	Число оценок, данных пациентами, n (%)
Отлично	117 (58,5)	100 (50,0)
Хорошо	75 (37,5)	93 (46,5)
Удовлетворительно	8 (4,0)	7 (3,5)
Неудовлетворительно	0	0

Таблица 3. *Оценка переносимости лечения нафтидрофурилом*

Table 3. *Evaluation of the tolerability of naftidrofuryl treatment*

Оценка	Число оценок, данных врачами, n (%)	Число оценок, данных пациентами, n (%)
Очень хорошая	164 (82,0)	142 (71,0)
Удовлетворительная	36 (18,0)	58 (29,0)
Плохая	0	0
Невозможно оценить	0	0

Обсуждение. Анализируя результаты нашего исследования, считаем необходимым остановиться на проблеме коморбидности, которая в целом определяет характеристику пациентов. Обращает на себя внимание не столько возраст включенных в исследование пациентов, сколько длительный анамнез соматической патологии. Главным и значимым фактором развития ХИГМ у наблюдаемых пациентов оказалась АГ. Ее тяжесть и продолжительность влияли на течение цереброваскулярной патологии. Среди других факторов отмечались нарушения липидного спектра, дислипидемия, атеросклероз средних и крупных мозговых сосудов, ИБС, СД, гиподинамия, курение, метаболический синдром, наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда. Для клинической картины были характерны когнитивные нарушения, астенические, диссомнические, тревожные расстройства, очаговые неврологические симптомы [8, 9].

В ряде международных и российских клинических исследований проводилось изучение фармакологических свойств, оценка эффективности, выявление нежелательных последствий и побочных эффектов при применении нафтидрофурила. Известно, что нафтидрофурил оказывает антивазоконстрикторное, антитромботическое и нейропротективное действие. Улучшая микроциркуляцию и обмен веществ в головном мозге, а также оказывая косвенное влияние на нейромедиаторные процессы, нафтидрофурил демонстрирует положительный эффект в отношении нормализации когнитивных функций и стабилизации эмоционального состояния [9, 10]. Отличительной особенностью нафтидрофурила среди множества нейропротекторов с преобладанием вазодилатирующего компонента воздействия является, с одной стороны, его тропность к участкам сосудистого русла, имеющим несостоятельность барьерной функции эндотелия — эндотелиальную дисфункцию, а с другой — отсутствие влияния на интактные сосуды. Селективность сосудистого воздействия — отличительное качество нафтидрофурила, предопределяющее в целом большую безопасность лечения и таргетность его лекарственного воздействия в участках микроангиопатии и ишемии [11, 12]. Такой эффект препарата обусловлен механизмом действия препарата: 5HT₂-рецепторы, посредством которых нафтидрофурил оказывает сосудистый эффект, экспрессируются только в участках, где есть нарушения эндотелиальной выстилки сосуда, так как в норме они располагаются субэндотелиально и для контакта не доступны [13]. В участ-

ках ангиопатии 5HT₂-рецепторы сосудов и тромбоцитов, активно скапливаясь в зонах повреждения эндотелия, взаимодействуя с серотонином, высвобождающимся при дегрануляции тромбоцитов, потенцируют локальную вазоконстрикцию и микротромбозы. Поэтому воздействие на активность сосудистых 5HT₂-рецепторов 2-го типа имеет целью купирование локальных тромбоцитарно-вазоспастических реакций без влияния на системную гемодинамику, что представляет собой обоснованную терапевтическую стратегию в рамках терапии микроангиопатий, в частности церебральных [14, 15].

Полученные результаты на достаточно репрезентативной выборке пациентов в очередной раз подтвердили данные зарубежных и отечественных исследований [16–18], показавших высокую эффективность и целесообразность назначения нафтидрофурила пациентам с ХИГМ I–II стадии и АГ. Была также отмечена его хорошая переносимость, что повышает приверженность пациентов терапии. При приеме нафтидрофурила максимальный эффект отмечался при коррекции когнитивных, астенических, легких тревожных и диссомнических расстройств, которые и составляют «ядро» клинической симптоматики ХИГМ, определяют качество жизни больного. Несомненный интерес вызывают результаты нашего исследования, подтвердившие данные о повышении эффективности препарата при длительном приеме, об отсутствии у препарата лекарственного взаимодействия [19, 20]. Наступление клинически значимого эффекта наблюдалось к концу первого месяца терапии препаратом Дузофарм® в суточной дозе 300 мг, которая не оказывала значимого снижения АД, ЧСС, не провоцировала усиление головокружения, общей слабости. Более выраженный эффект отмечался у пациентов с ХИГМ I стадии, что позволяет сделать вывод о максимальных терапевтических возможностях в данный период заболевания и, соответственно, о необходимости как можно более ранних диагностики и начала лечения. Следует отметить, что продолжительность приема препарата может быть увеличена в зависимости от состояния пациента и выраженности неврологической симптоматики.

Заключение. На основании анализа результатов проведенного нами исследования можно сделать вывод, что при приеме препарата Дузофарм® отмечаются уменьшение степени выраженности когнитивных нарушений, нормализация инсомнических расстройств и улучшение эмоционального состояния пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Гудкова ВВ, Алехин АВ. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ. Неврология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gudkova VV, Alekhin AV. Chronic insufficiency of cerebral circulation. In: Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI. *Neurologiya. Natsional'noye rukovodstvo* [Neurology. The National Guidelance]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
2. Nour M, Scalzo F, Liebeskind DS. Ischemia-reperfusion injury in stroke. *Interv Neurol*. 2013 Sep;1(3-4):185-99. doi: 10.1159/000353125
3. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
4. Mok V, Kim J. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *J Stroke*. 2015 May;17(2):111-22. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.111. Epub 2015 May 29.
5. Bath PM, Wardlaw J. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*. 2015 Jun;10(4):469-78. doi: 10.1111/ijvs.12466. Epub 2015 Mar 2.
6. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных, перенесших инсульт. *Клиницист*. 2016;10(2):32-42. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42

- [Zolotovskaja IA, Davydkin IL. Possibilities of pharmacological correction of structural and functional changes in microcirculation under conditions of endothelial dysfunction in comorbid patients with stroke. *Klinitsist*. 2016;10(2):32-42. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42 (In Russ.)].
7. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis*. 1970 Dec;23(7):455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
8. Литвиненко ИВ, Наумов КМ, Одинак ММ. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):35-40. [Litvinenko IV, Naumov KM, Odinak MM. Correction of cognitive and non-cognitive symptoms of cerebrovascular disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(4):35-40 (In Russ.)].
9. Локшина АБ, Захаров ВВ. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24-8. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28 [Lokshina AB, Zakharov VV. Practical algorithms for managing patients with chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(19):24-8. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28 (In Russ.)].
10. Дадашева МН, Агафонов БВ, Тараненко НЮ. Инновационная терапия цереброваскулярных заболеваний у больных с вариабельной артериальной гипертензией. *Практическая медицина*. 2015;5(90):181-4. [Dadasheva MN, Agafonov BV, Taranenko NYu. Innovative therapy of cerebrovascular diseases in patients with variable arterial hypertension. *Prakticheskaya medicina*. 2015;5(90):181-4 (In Russ.)].
11. Камчатнов ПР, Михайлова НА. Возможности применения препарата Дузофарм у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2016;2(14):44-8. [Kamchatnov PR, Mihailova NA. Possibilities of using the drug Duzopharm in patients with cerebrovascular diseases. *Meditsinskii alfavit*. 2016;2(14):44-8 (In Russ.)].
12. Парфенов ВА, Локшина АБ, Гришина ДА и др. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. *Медицинский Совет*. 2017;(1S):22-6. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-22-26 [Parfenov VA, Lokshina AB, Grishina DA, et al. The use of naftidrofuril for moderate vascular cognitive impairment. *Meditsinskij Sovet*. 2017;(1S):22-6. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-22-26 (In Russ.)].
13. Белова АН, Шакурова ДН, Гаязова ЕВ. Возможности применения нафтидрофурила в терапии цереброваскулярных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):110-5. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-110-115 [Belova AN, Shakurova DN, Gayazova EV. Possibilities of using naftidrofuril in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):110-5. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-110-115 (In Russ.)].
14. Le Poncin-Lafitte M, Grosdemouge C, Roy-Billon C, et al. Effects of naftidrofuril on cerebral hemodynamics, metabolism and function after a retracted ischaemia. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1982 Dec;260(2):218-29.
15. Louis JC. Effect of naftidrofuril on metabolism and survival of cultured neurons. *Neurochem Res*. 1989 Dec;14(12):1195-201. doi: 10.1007/BF00965509
16. Zander JF, Aarhus LL, Katusic ZS, et al. Effects of naftidrofuril on adrenergic nerves, endothelium and smooth muscle in isolated canine blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986 Dec;239(3):760-7.
17. Herrmann KS, Grosse-Heitmeyer A, Kreuzer H. Antithrombotic efficacy and its time course after application of naftidrofuril *in vivo*. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986 Nov;284(1):145-54.
18. Takeo S, Tanonaka R, Miyake K, et al. Naftidrofuril oxalate improves impaired brain glucose metabolism after induced cerebral metabolism in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Apr;257(1):404-10.
19. Wiernsperger NF. Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naftidrofuril: a targeted therapy of vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S37-43.
20. Трусова НА, Левина НО, Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия — Letzte wiese отечественной ангионеврологии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016;(2):10-7. [Trusova NA, Levina NO, Levin OS. Encephalopathy — Letzte wiese domestic angioneurology. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2016;(2):10-7 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.11.2020/27.12.2020/29.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «ЕСКО ФАРМА». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by ESKO PHARMA. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дадашева М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4951-2088>

Золотовская И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0555-4016>

Горенков Р.В. <https://orcid.org/0000-0003-3483-7928>

Дадашева К.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7510-9305>

Лебедева Д.И. <https://orcid.org/0000-0003-2478-9619>