

## Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга»

**В.А. Парфенов**, ORCID: 0000-0002-1992-7960, e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Диагноз «хроническая ишемия головного мозга» широко распространен в отечественной неврологической практике. Значительная часть пациентов, наблюдаемых с этим диагнозом, страдают первичной или вторичной головной болью, головокружениями различного генеза, эмоциональными расстройствами и другими заболеваниями, которые не диагностируются и поэтому не имеют эффективного лечения. Совершенствование ведения пациентов с диагнозом хронической ишемии головного мозга требует диагностики и лечения других заболеваний, которые протекают под маской этого заболевания. Анализируются данные наблюдения 90 пациентов, у которых выявление первичных головных болей (хронической мигрени, хронической головной боли напряжения) и лекарственно индуцированной головной боли позволило провести адекватное и эффективное комбинированное лечение, включающее рациональную фармакотерапию, образовательные беседы, сессии когнитивно-поведенческой терапии, занятия по релаксации и лечебной гимнастике, с выраженным положительным эффектом. Обсуждаются результаты обследования 700 пациентов, у которых выявление причин головокружения (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, эмоциональные расстройства с неустойчивостью) позволило провести эффективное лечение, при этом большинство пациентов длительно наблюдались с диагнозом хронической ишемии головного мозга или вертебробазилярной недостаточности. При ведении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, представляющими основное клиническое проявление хронического цереброваскулярного заболевания, ведущее значение отводится как нелекарственным методам (регулярная физическая активность, отказ от курения), так и лекарственной терапии, направленной на нормализацию артериального давления и липидного спектра крови, предупреждение образования тромбов и улучшение когнитивных функций. В качестве лекарственных средств, применяемых для улучшения когнитивных функций, обсуждаются возможности нафтидрофурила и нимодипина.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, профилактика инсульта, нафтидрофурил, нимодипин

**Для цитирования:** Парфенов В.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский совет*. 2020;(8):11–17. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-11-17.

**Конфликт интересов:** Статья публикуется при поддержке «Еско Фарма». Это никак не повлияло на мнение автора.

## Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia

**Vladimir A. Parfenov**, ORCID: 0000-0002-1992-7960, e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 2119991, Russia

### Abstract

The diagnosis of chronic cerebral ischemia is widely used in domestic neurological practice. A significant part of the patients observed with a diagnosis of chronic cerebral ischemia suffer from primary or secondary headache, dizziness of various origins, emotional disorders and other diseases that are not diagnosed and therefore do not have effective treatment. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia requires the diagnosis and treatment of other diseases that are erroneously defined as chronic cerebral ischemia. The observation data of 90 patients are analyzed, in which the identification of primary headaches (chronic migraine, chronic tension headache) and drug-induced headache allowed an adequate and effective combination treatment, including rational pharmacotherapy, educational conversations, cognitive-behavioral therapy sessions, relaxation classes and therapeutic exercises, with a pronounced positive effect. The results of a survey of 700 patients are discussed, in which the identification of the causes of dizziness (benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, vestibular neuronitis, emotional disorders with instability) made it possible to carry out effective treatment, while most patients were observed for a long time with a diagnosis of chronic cerebral ischemia or vertebrobasilar insufficiency. In the management of patients with vascular cognitive impairment, which is the main clinical manifestation of chronic cerebrovascular disease, the leading role is given to both non-drug methods (regular physical activity, smoking cessation) and drug therapy aimed at normalizing blood pressure and blood lipid spectrum, preventing blood clots and improving cognitive function. The possibilities of naftidrofuril and nimodipine as drugs for improving cognitive function are discussed.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, vascular cognitive impairment, vascular dementia, Alzheimer's disease, stroke prevention, naftidrofuril, nimodipine

**For citation:** Parfenov V.V. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):11–17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-11-17.

**Conflict of interest:** The article is published with the support of Esco Pharma. This did not affect the author's opinion.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологической практике [1, 2]. Значительная часть пациентов, наблюдаемых с диагнозом ХИГМ, страдают первичной или вторичной головной болью, головокружениями различного генеза, эмоциональными расстройствами и другими заболеваниями [3–5]. Выявление и эффективное лечение этих заболеваний представляет актуальную проблему отечественной неврологии.

## ГОЛОВНЫЕ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХИГМ

В тех случаях, когда у пациента с диагнозом ХИГМ имеются головные боли, наиболее часто встречаются два варианта [4, 5]. В первом имеется сочетание сосудистых когнитивных нарушений (СКН) и первичной головной боли (мигрень, головные боли напряжения – ГБН) часто в комбинации с лекарственно индуцированной головной болью. В таких случаях чаще всего головные боли служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются когнитивные нарушения (КН) и признаки церебральной микроангиопатии (болезни мелких артерий) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). При втором варианте у пациента имеются только первичные и/или вторичные головные боли, а диагноз ХИГМ поставлен ошибочно. В таких случаях обычно ошибочна интерпретация головной боли как проявления сосудистого заболевания головного мозга и данных МРТ. К сожалению, в нашей стране пациентам с диагнозом ХИГМ редко проводится качественное нейропсихологическое обследование, позволяющее выявить наличие КН и подтвердить диагноз СКН с учетом данных МРТ и исключения других заболеваний, проявляющихся КН.

Подтверждением ошибочной диагностики ХИГМ у пациентов с хронической головной болью служит исследование В.А. Головачевой, в которое вошли 90 пациентов (76 женщин и 14 мужчин) в возрасте 23–78 лет [6]. Диагноз ХИГМ был ошибочно установлен более чем у половины пациентов, а среди лиц старше 45 лет – у большинства (в 91% случаев). Хронической мигренью страдали 33,3% пациентов, хронической ГБН – 41,1% пациентов, хронической ГБН и эпизодической мигренью – 25,6%. Большинство (81%) пациентов злоупотребляли анальгетиками и поэтому имели и лекарственно индуцированную головную боль. Пациентам проведено комбинированное лечение, включающее рациональную фармакотерапию, образовательные беседы, сессии когнитивно-поведенческой терапии, занятия по релаксации и лечебной гимнастике. Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев; на стационарном (в течение 2 недель) и последующем амбулаторном (в течение 6 недель) этапах они получали указанное комбинированное лечение. Через 3 месяца от его начала существенный положительный эффект (снижение количества дней головной боли в месяц на половину и более) был достигнут у 62,2% пациентов, через 12 месяцев – у 72,2% пациентов. Наряду с

уменьшением частоты головной боли наблюдались уменьшение количества принимаемых обезболивающих препаратов и зависимости от них, улучшение эмоционального состояния (снижение симптомов тревоги, депрессии), повышение повседневной активности, улучшение качества жизни.

## ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХИГМ

Головокружение у пациента с диагнозом ХИГМ обычно расценивают как проявление цереброваскулярного заболевания. Однако в клинической практике чаще встречаются случаи, когда головокружение вызвано проявлением других заболеваний, а по данным МРТ выявлены признаки церебральной микроангиопатии, которые могут проявляться КН или протекать без них [3, 4].

Л.М. Антоненко были обследованы 700 пациентов (205 мужчин и 495 женщины) в возрасте от 25 до 88 лет (средний возраст 55 лет), обратившихся в 2009–2017 г. на амбулаторный прием в Клинику нервных болезней Сеченовского Университета с жалобами на головокружение и неустойчивость [7]. Всем пациентам было проведено стандартное соматическое и неврологическое исследование, нейровестибулярные тесты и инструментальные обследования, необходимые для выявления причины головокружения. До обращения в клинику большинство (81%) пациентов наблюдались и получали лечение по поводу ХИГМ (дисциркуляторная энцефалопатия, вертебробазилярная недостаточность). После специализированного вестибулярного обследования в качестве ведущей причины головокружения установлены доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение – ДППГ (33%), болезнь Меньера (12%), вестибулярный нейронит (10%), эмоциональные расстройства с неустойчивостью (25%). На основании установленных заболеваний проводилось соответствующее лечение, которое позволило устранить головокружение у всех пациентов с ДППГ и было эффективным и при других причинах неустойчивости. У пациентов, которые также страдали реальным цереброваскулярным заболеванием (диагноз ХИГМ), повысилась приверженность к длительному лечению, направленному на профилактику инсульта и КН.

## СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦЕЙМЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХИГМ

Различные заболевания и состояния, приводящие к церебральной ишемии или кровоизлиянию, могут вызывать СКН, среди которых выделяют субъективные КН, умеренные КН и выраженные КН (деменцию) [8, 9]. Развитие СКН возможно вследствие множественных инфарктов головного мозга, инфаркта в стратегической для когнитивных функций области мозга, внутримозгового кровоизлияния, гипоперфузии головного мозга и болезни мелких церебральных артерий, которая расценивается как наиболее частая причина СКН [10, 11]. К основным факторам риска СКН относят перенесенный инсульт, увеличение возраста, курение, артериальную

гипертензию (АГ), сахарный диабет, фибрилляцию предсердий (ФП) [10, 11].

У пациентов с СКН почти в 2/3 случаев отмечаются морфологические проявления болезни Альцгеймера (БА), а среди пациентов с БА примерно в 1/3 случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [12]. По данным аутопсии, в 50–70% случаев деменции обнаруживаются признаки существенного цереброваскулярного заболевания [13]. Почти треть пожилых людей имеют характерные для БА патологические изменения, но сохраняют нормальные когнитивные функции, однако среди лиц, которые имеют сочетание сосудистых и дегенеративных изменений головного мозга, вероятность развития КН увеличивается в два раза [14].

Если СКН развиваются после инсульта, они обычно сочетаются с двигательными и/или другими синдромами, а их особенности определяются локализацией очагового поражения головного мозга [8]. Для болезни мелких церебральных артерий характерны нарушения функции программирования и контроля, исполнительных функций, замедленность умственной деятельности при относительно сохранной памяти; такие СКН на выраженной стадии часто сочетаются с неустойчивостью и акинетико-ригидным синдромом. При сочетании БА и СКН в структуре КН часто преобладают нарушения памяти, характерные для БА [8].

Диагноз СКН основывается на: 1) наличии КН по данным нейропсихологического тестирования или клинического обследования; 2) наличии клинических, анамнестических, КТ- и МРТ-признаков цереброваскулярного заболевания; 3) отсутствии данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая БА [15].

Наличие СКН служит основанием для диагностики ХИГМ, при этом требуется дифференциальная диагностика с БА и другими дегенеративными заболеваниями, проявляющимися КН. Как показывают результаты наших наблюдений, не менее половины пациентов, наблюдающихся с диагнозом ХИГМ, имеют БА или комбинацию БА с хроническим цереброваскулярным заболеванием [3, 4].

Дифференциальный диагноз между СКН и БА крайне сложен, учитывая их частое сочетание, трудности оценки биологических маркеров БА. Лечение КН во многом совпадает при БА и хронических цереброваскулярных заболеваниях.

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Контроль основных сосудистых факторов риска инсульта предупреждает как СКН, так и прогрессирование КН при БА [16]. Среди нелекарственных методов ведущее значение имеют отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки, эффективное лечение АГ, сахарного диабета и ФП; около трети случаев деменции можно предупредить путем коррекции основных факторов риска [17]. В этом показательном исследовании FINGER, в котором у 1260 пожилых людей (60–77 лет) сравнивалась эффективность ком-

плексной интенсивной нелекарственной профилактики (диета, увеличение физической активности, мониторинг сосудистых факторов, когнитивный тренинг) с простой рекомендацией поддерживать здоровый образ жизни [18]. Через 2 года отмечено достоверное преимущество интенсивной нелекарственной профилактики в отношении улучшения когнитивных функций, оцениваемых по данным нейропсихологического тестирования.

Длительное образование, умственная работа создают церебральный резерв, позволяющий замедлить клинические проявления органического поражения головного мозга, вызванного БА. Эпидемиологические исследования показывают, что длительное образование, активная умственная и социальная деятельность в течение жизни сочетаются с замедлением развития КН и снижением риска развития деменции [8].

Основу лечения при выраженных КН составляют психосоциальные и поведенческие направления [3, 10]. В идеальном варианте, который встречается редко, члены семьи, ухаживающие лица и лечащие врачи, а также психологи образуют единую команду, обеспечивающую различные нелекарственные методы лечения. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Целесообразно поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций. Психологическая и психотерапевтическая помощь часто требуется не только пациенту, но и членам его семьи.

Нормализация повышенного артериального давления (АД), требующая в большинстве случаев постоянного приема антигипертензивных средств, представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и КН; при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД [19, 20].

Применение антитромботических средств и статинов составляет основу ведения больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку [21]. У пациентов с СКН применение антитромботических средств и статинов обосновано только в случае сочетанных заболеваний, например перенесенный инфаркт миокарда, ФП, при которых имеются основания к их назначению [9].

Для лечения депрессии у пациентов с СКН и БА в качестве препаратов первого выбора рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [22]. Во многом это связано с тем, что СИОЗС хорошо переносятся, имеют относительно мало побочных эффектов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [23]. Применения трициклических антидепрессантов у пациентов с выраженными КН следует избегать из-за высокого риска ухудшения когнитивных функций при их использовании [24].

При выраженных психотических расстройствах у пациентов с СКН можно использовать антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, арипипразол); при этом во всех случаях следует соотносить риск/пользу от

их применения, учитывая, что их назначение повышает риск прогрессирования цереброваскулярного заболевания и смертельного исхода [24].

Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепизил, галантамин, ривастигмин) и блокатор NMDA-рецепторов акадине мемантин эффективны при деменции альцгеймеровского типа, а также при сочетании СКН и БА [25, 26].

В нашей стране у пациентов с диагнозом ХИГМ используется большое число лекарственных средств, однако лишь часть из них была исследована в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с КН и вызвала улучшение когнитивных функций, продемонстрировав хороший профиль безопасности [3, 4]. К таким лекарственным средствам относятся нафтидрофурил и нимодипин.

### ПРИМЕНЕНИЕ НАФТИДРОФУРИЛА

Нафтидрофурил широко используется при лечении заболеваний периферических артерий в качестве сосудорасширяющего средства для консервативной терапии [27]. Механизм действия нафтидрофурила связывается с блокадой рецепторов серотонина 5-HT<sub>2</sub>, через которые опосредуются локальные тромбоцитарно-вазоконстрикторные реакции в участках эндотелиопатии. Поскольку экспрессия 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов серотонина характерна для поврежденных участков сосудистой стенки, нафтидрофурил селективно предупреждает вазоспазм в зонах ишемии и вазоконстрикции, что исключает возможность возникновения побочных эффектов, связанных с вазодилатацией – артериальной гипотензии, феномена сосудистого обкрадывания [28].

В плацебо-контролируемом исследовании, включившее 78 пациентов с диагнозом «сенильная деменция», отмечено, что нафтидрофурил достоверно улучшает зрительную и вербальную память, концентрацию внимания по сравнению с группой плацебо через 1 и 3 месяца лечения [29]. У 74 пациентов с сосудистой и смешанной деменцией прием нафтидрофурила по 600 мг/сут привел к улучшению когнитивных функций, общего состояния пациентов, при этом отмечена хорошая переносимость препарата пациентами в течение года терапии [30]. В исследовании H.J. Möller et al. пациенты с сосудистой деменцией в течение 6 месяцев получали нафтидрофурил по 400 или 600 мг/сут либо плацебо; терапия нафтидрофурилом замедляла прогрессирование КН как в дозе 400 мг/сут, так и в дозе 600 мг/сут [31].

Кохрановский анализ исследований, посвященных применению нафтидрофурила при деменции, был проведен в 2011 г. [32]. При анализе девяти рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые включили лечение 847 пациентов с БА, сосудистой и смешанной деменцией, было отмечено незначительное улучшение поведенческих и когнитивных функций у пациентов с деменцией, повышение функциональной активности пациентов. Отмечена хорошая переносимость нафтидрофурила.

Нафтидрофурил зарегистрирован в России в 2014 г. под торговым названием Дузофарм для лечения нарушений периферического кровообращения (синдром перемежающейся хромоты) и цереброваскулярных заболеваний по 200–600 мг/сут. Ранее нами были опубликованы результаты применения Дузофарма у 30 пациентов (22 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст  $67,1 \pm 6,6$  лет) с наличием умеренных КН у пациентов с диагнозом ХИГМ [33]. Все 30 пациентов страдали АГ, 6 (20%) пациентов ранее (более 3 месяцев назад) перенесли инсульт, 4 (13,3%) пациента имели сахарный диабет, у 10 (33,3%) установлена ишемическая болезнь сердца в виде стенокардии напряжения II–III функционального класса, у двух пациентов – пароксизмальная форма ФП. До начала лечения у 17 (56,7%) пациентов отмечались эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного характера, у трех пациентов (10%) обнаружены первичные головные боли, у двух (6,7%) пациентов – периферическая вестибулопатия, у двух (6,7%) пациентов – эссенциальный тремор. Пациентам была проведена МРТ головного мозга, у всех обнаружены перивентрикулярный лейкоареоз (в 63,3% умеренный и в 36,7% легкий), у 86,3% пациентов – субкортикальный лейкоареоз (выраженный в 6,7%, умеренный в 30% и легкий в 46,7%), у шести (20%) пациентов найдены постинсультные кисты. При качественной оценке данных нейропсихологического исследования выявлен синдром умеренных КН полифункционального неамнестического типа, характерный для умеренных СКН или ХИГМ. Пациенты принимали Дузофарм в дозе 100 мг три раза в день в течение 30 дней. Через месяц лечения установлено достоверное улучшение когнитивных функций по Монреальской шкале оценки психических функций, тесту символно-цифрового кодирования и эмоционального состояния, оцениваемого по госпитальной шкале тревоги и депрессии (табл.).

Отмечены хорошая переносимость лечения, отсутствие существенных побочных эффектов при применении Дузофарма. Ведение данной группы пациентов, кроме улучшения когнитивных функций, было направлено на профилактику инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, терапию сопутствующих психоневрологических расстройств. Дузофарм при цереброваскулярных заболеваниях применяется в суточной дозе 300 мг курсами в течение 2–6 месяцев.

● **Таблица.** Показатели нейропсихологических шкал на фоне приема Дузофарма (баллы  $M \pm SD$ )

● **Table.** Indicators of neuropsychological scales against the background of Dusopharm intake ( $M \pm SD$  scores)

Шкала	До лечения	После лечения	P
Монреальская шкала, общий балл	$23,7 \pm 2,2$	$25,7 \pm 2,3$	<0,001
Монреальская шкала, субтест память	$2,3 \pm 1,0$	$3,3 \pm 1,2$	<0,001
Тест символно-цифрового кодирования	$27,4 \pm 10,0$	$30,3 \pm 9,5$	<0,001
Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, субтест депрессия	$6,56 \pm 3,7$	$5,76 \pm 2,9$	<0,05

## ПРИМЕНЕНИЕ НИМОДИПИНА

Нимодипин – дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов L-типа, который влияет преимущественно на головной мозг и церебральные сосуды, наиболее известен как лекарственное средство, применяемое при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии.

Обсуждается возможность нимодипина уменьшать повышенное содержание внутриклеточного кальция, приводящее к повреждению нейронов, и вследствие этого использоваться для лечения и профилактики КН [34]. Клиническая эффективность нимодипина изучалась в ряде небольших плацебо-контролируемых исследований у пациентов с деменцией различной этиологии: сосудистой, дегенеративной и смешанной [35–37]. Отмечено, что терапия нимодипином способствует улучшению памяти и других когнитивных функций, благоприятно влияет на поведение и настроение больных, характеризуется хорошей переносимостью, незначительно снижает АД.

В Кохрановском метаанализе 14 плацебо-контролируемых исследований изучалась эффективность нимодипина у пациентов с сосудистой деменцией (девять исследований) или БА либо смешанной деменцией [38]. Установлено, что применение нимодипина в дозе 90 мг в сутки в течение 12 недель имеет достоверное преимущество над плацебо по показателям нейропсихологических тестов, общего впечатления об изменениях и клинической шкале активности пожилых людей (SCAG scale). Положительный эффект отмечен как при сосудистой

деменции, так и при БА. Установлены хорошая переносимость нимодипина и низкая частота побочных эффектов.

В этом году опубликован дизайн планируемого плацебо-контролируемого исследования, в котором будет оцениваться эффективность нимодипина в дозе 90 мг в сутки у пациентов с КН на фоне болезни мелких церебральных артерий [39].

Нимодипин имеет показания для применения как при субарахноидальном кровоизлиянии, так и при выраженных КН. В качестве таблетированной формы нимодипина в РФ зарегистрирован Нимопин. Обычная суточная доза Нимопина при лечении пациентов с КН составляет 90 мг. При выраженных КН Нимопин может использоваться курсами в течение 2–6 месяцев или постоянно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование ведения пациентов с диагнозом ХИГМ требует диагностики и лечения других заболеваний, которые протекают под маской ХИГМ. При ведении пациентов с СКН, которые представляют собой основное клиническое проявление хронического цереброваскулярного заболевания, ведущее значение отводится как нелекарственным методам профилактики, так и лекарственной терапии, направленной на профилактику инсульта и улучшение когнитивных функций.



Поступила / Received 09.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2020

Принята в печать / Accepted 01.06.2020

## Список литературы

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитрян Э.А. Деменции. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. Режим доступа: [https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf).
2. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 180 с. Режим доступа: <https://03book.ru/upload/iblock/2a7/2a7672b57ae3949f1feac98d47ed1e19.pdf>.
3. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум; 2014. 192 с.
4. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732.pdf>.
5. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):61–67. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-61-67.
6. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В., Смулевич А.Б., Андрущенко А.В., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4–9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9.
7. Антоненко Л.М., Застенская Е.Н. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136–140. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140.
8. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89–98. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00305-5.
9. Iadecola C., Dering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326–3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.
10. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
11. Cuadrado-Godia E., Dwivedi P., Sharma S., Santiago A.O., Gonzalez J.R., Balcells M. et al. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *J Stroke*. 2018;20(3):302–320. doi: 10.5853/jos.2017.02922.
12. Gong L., Liu X.-Y., Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7701–7709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509265>.
13. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K., Brettschneider J., Xie S.X., Grossman M. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*. 2013;9(9):2697–2706. doi: 10.1093/brain/awt188.
14. Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E., Munoz D.G., Sposato L.A., Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):148–156. doi: 10.1016/j.jalz.2017.07.755.
15. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
16. Sposato L.A., Kapral M.K., Fang J., Gill S.S., Hackman D.G., Cipriano L.E., Hachinski V. Declining incidence of stroke and dementia: Coincidence or prevention opportunity? *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1529–1531. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2816.
17. De Bruijn R.F.A.G., Bos M.J., Portegies M.L.P., Hofman A., Franco O.H., Koudstaal P.J., Ikram M.A. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015;13:132. doi: 10.1186/s12916-015-0377-5.
18. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A.A., Lehtisalo J., Ahtiluoto S., Antikainen R. et al. A 2 Year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
19. Marpillat N.L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.-C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
20. Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P., Bryan N., Chelune G., Cheung A. et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–561. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
21. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.J., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.

22. Henry G., Williamson D., Tampi R.R. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(3):169–183. doi: 10.1177/1533317511402051.
23. Pizzi C., Rutjes A.W., Costa G.M., Fontana F., Mezzetti A., Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):972–979. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017.
24. Herrmann N., Lanctôt K.L., Hogan D.B. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alz Res Therapy.* 2013;5(S1):S5. doi: 10.1186/alzrt201.
25. Smith E.E., Cieslak A., Barber P., Chen J., Chen Yu-Wei, Donnini I. et al. Therapeutic Strategies and Drug Development for Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5). doi: 10.1161/JAHA.117.005568.
26. Hausner L., Frölich L. Antidementia drug therapy of Alzheimer's dementia: Status 2018 and Outlook. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(3):156–160. (In German) doi: 10.1055/a-0658-6720.
27. de Backer T.L., Vander Stichele R., Leheret P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12):CD001368. doi: 10.1002/14651858.CD001368.pub4.
28. Davies A., Magee T., Baird R., Horrocks M. Praxilen (naftidrofuryl oxalate) as an alternative for the augmentation of femoro-distal bypass blood flow. *Eur J Vase Surg.* 1992;6(3):299–301. doi: 10.1016/S0950-821X(05)80322-6.
29. Saldmann F., Funel A., Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin.* 1991;12(6):379–389. doi: 10.1185/03007999109111508.
30. Emeriau J.P., Leheret P., Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther.* 2000;22(7):834–844. doi: 10.1016/S0149-2918(00)80056-9.
31. Möller H., Hartmann A., Kessler C., Rainer M., Brown T., Gamand S., Leheret P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251(6):247–254. doi: 10.1007/pl00007541.
32. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(12):CD002955 doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
33. Парфенов В.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А., Старчина Ю.А., Косивцова О.В. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. *Медицинский совет.* 2017;(15):22–26. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-22-26.
34. Nimmrich V., Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1203–1210. doi: 10.1111/bph.12240.
35. Parnetti L., Senin U., Carosi M., Baasch H. Mental deterioration in old age: results of two multicenter, clinical trials with nimodipine. The Nimodipine Study Group. *Clin Ther.* 1993;15(2):394–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8519047/>
36. Eckert A. Stellenwert von Nimodipin in der Demenztherapie: Calcium-Hypothese der Demenz. *Pharmazie.* 2005;34(5):392–398. doi: 10.1002/pauz.200500138.
37. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G., Traini E., Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(8):744–766. doi: 10.1080/10641960802580232.
38. Birks J., Lopez-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000147. doi: 10.1002/14651858.CD000147.
39. Salvadori E., Poggesi A., Donnini I., Rinnoci V., Chiti G., Squitieri M. et al. Association of nimodipine and choline alphoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial—the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(3):449–457. doi: 10.1007/s40520-019-01229-z.

## References

1. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitryan E.A. *Dementia*. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p. (In Russ.) Available at: [https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf).
2. Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Cognitive impairment in cerebrovascular diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 180 p. (In Russ.) Available at: <https://03book.ru/upload/iblock/2a7/2a7672b57ae3949f1feac98d47ed1e19.pdf>.
3. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders*. Moscow: Remedium; 2014. 192 p. (In Russ.).
4. Parfenov V.A. *Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders*. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://nnp.imapress.net/nnp/article/viewFile/841732.pdf>.
5. Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2019;11(35):61–67. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-61-67.
6. Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R., Osipova V.V., Smulevich A.B., Andrushchenko A.V., Golovacheva A.A. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(2):4–9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9.
7. Antonenko L.M., Zastenskaya E.N. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):136–140. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140.
8. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003;2(2):89–98. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00305-5.
9. Iadecola C., Dering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3326–3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.
10. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res.* 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
11. Cuadrado-Godia E., Dwivedi P., Sharma S., Santiago A.O., Gonzalez J.R., Balcells M. et al. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *J Stroke.* 2018;20(3):302–320. doi: 10.5853/jos.2017.02922.
12. Gong L., Liu X-Y., Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7701–7709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509265/>
13. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K., Brettschneider J., Xie S.X., Grossman M. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain.* 2013;9(9):2697–2706. doi: 10.1093/brain/awt188.
14. Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E., Munoz D.G., Sposato L.A., Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement.* 2018;14(2):148–156. doi: 10.1016/j.jalz.2017.07.755.
15. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
16. Sposato L.A., Kapral M.K., Fang J., Gill S.S., Hackman D.G., Cipriano L.E., Hachinski V. Declining incidence of stroke and dementia: Coincidence or prevention opportunity? *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1529–1531. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2816.
17. De Bruijn R.F.A.G., Bos M.J., Portegies M.L.P., Hofman A., Franco O.H., Koudstaal P.J., Ikram M.A. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med.* 2015;13:132. doi: 10.1186/s12916-015-0377-5.
18. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A.A., Lehtisalo S., Antikainen R. et al. A 2 Year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-5.
19. Marpillat N.L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.-C., Maïson P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
20. Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P., Bryan N., Chelune G., Cheung A. et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(6):553–561. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
21. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
22. Henry G., Williamson D., Tampi R.R. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(3):169–183. doi: 10.1177/1533317511402051.
23. Pizzi C., Rutjes A.W., Costa G.M., Fontana F., Mezzetti A., Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):972–979. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017.
24. Herrmann N., Lanctôt K.L., Hogan D.B. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alz Res Therapy.* 2013;5(S1):S5. doi: 10.1186/alzrt201.
25. Smith E.E., Cieslak A., Barber P., Chen J., Chen Yu-Wei, Donnini I. et al. Therapeutic Strategies and Drug Development for Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5). doi: 10.1161/JAHA.117.005568.
26. Hausner L., Frölich L. Antidementia drug therapy of Alzheimer's dementia: Status 2018 and Outlook. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(3):156–160. (In German) doi: 10.1055/a-0658-6720.
27. de Backer T.L., Vander Stichele R., Leheret P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12):CD001368. doi: 10.1002/14651858.CD001368.pub4.

28. Davies A., Magee T., Baird R., Horrocks M. Praxilen (naftidrofuryl oxalate) as an alternative for the augmentation of femoro-distal bypass blood flow. *Eur J Vasc Surg.* 1992;6(3):299–301. doi: 10.1016/S0950-821X(05)80322-6.
29. Saldmann F., Funel A., Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin.* 1991;12(6):379–389. doi: 10.1185/03007999109111508.
30. Emeriau J.P., Lehert P., Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther.* 2000;22(7):834–844. doi: 10.1016/S0149-2918(00)80056-9.
31. Möller H., Hartmann A., Kessler C., Rainer M., Brown T., Gamand S., Lehert P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251(6):247–254. doi: 10.1007/pl00007541.
32. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(12):CD002955 doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
33. Parfenov V.A., Lokshin A.B., Grishin D.A., Starchina Y.A., Kosivtsova O.V. Naftidrofuryl use in moderate vascular cognitive disorders. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2017;(15):22–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-22-26.
34. Nimrich V., Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1203–1210. doi: 10.1111/bph.12240.
35. Parnetti L., Senin U., Carosi M., Baasch H. Mental deterioration in old age: results of two multicenter, clinical trials with nimodipine. The Nimodipine Study Group. *Clin Ther.* 1993;15(2):394–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8519047/>
36. Eckert A. Stellenwert von Nimodipin in der Demenztherapie: Calcium-Hypothese der Demenz. *Pharmazie.* 2005;34(5):392–398. doi: 10.1002/pauz.200500138.
37. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G., Traini E., Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(8):744–766. doi: 10.1080/10641960802580232.
38. Birks J., Lopez-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000147. doi: 10.1002/14651858.CD000147.
39. Salvadori E., Poggesi A., Donnini I., Rinnoci V., Chiti G., Squitieri M. et al. Association of nimodipine and choline alphoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial—the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(3):449–457. doi: 10.1007/s40520-019-01229-z.

### Информация об авторе:

**Парфенов Владимир Анатольевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

### Information about the author:

**Vladimir A. Parfenov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)