

Потенциал ницерголина в условиях полиморбидности и когнитивных нарушений (клинический пример)

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней²

А. И. Кочетков, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

Т. М. Остроумова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии²

М. В. Клепикова, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Potential of nicergoline in polymorbidity and cognitive impairment (clinical case)

O. D. Ostroumova, A. I. Kochetkov, T. M. Ostroumova, M. V. Klepikova

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

В реальной клинической практике в настоящее время широкое распространение получила проблема полиморбидности и, в частности, ее кардиометаболический фенотип. Одним из вариантов последнего является сочетание артериальной гипертензии с сахарным диабетом, избыточным весом, когнитивными нарушениями и заболеваниями периферических артерий атеросклеротического генеза. Клиническая значимость такого портрета полиморбидности, с одной стороны, заключается в его частой встречаемости, а с другой – в амплификации сердечно-сосудистого риска в условиях одновременного сосуществования заболеваний исходно, характеризующихся крайне неблагоприятным прогнозом для больного. В статье приведен клинический пример пациента с таким вариантом полиморбидности и рассмотрены возможности препарата ницерголин в комплексной коррекции взаимоассоциированных нарушений при коморбидности. Продемонстрирована способность ницерголина улучшать когнитивное функционирование, оказывать благоприятное влияние на периферическое кровообращение, что находит свое отражение в увеличении дистанции безболезненной ходьбы, а также реализовывать некоторый антигипертензивный эффект. Не менее важен и тот факт, что высокая терапевтическая эффективность ницерголина у пациента сочеталась с оптимальным профилем безопасности, заключающемся в хорошей переносимости терапии и отсутствии нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: полиморбидность, когнитивные нарушения, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, ницерголин.

Summary

In real clinical practice, the problem of polymorbidity and, in particular, its cardiometabolic phenotype, is now widespread. One of the its variants is a combination of arterial hypertension with diabetes mellitus, overweight, cognitive impairment, and peripheral atherosclerotic arterial disease. The clinical significance of such polymorbidity portrait, on the one hand, lies in its frequent occurrence, and, on the other hand, in the cardiovascular risk amplification in the settings of simultaneous coexistence of diseases initially characterized by an extremely unfavorable prognosis for the patient. The article presents a clinical case of a patient with a such polymorbidity variant and considers the nicergoline potential in the complex correction of mutually associated comorbidities. The nicergoline ability to improve cognitive functioning, to have a beneficial effect on peripheral circulation, which is reflected in an increase in the distance of painless walking, and also to realize some antihypertensive effect has been demonstrated. No less important is the fact that the high therapeutic efficacy of nicergoline was combined with an optimal safety profile, which consists in good tolerability of therapy and the absence of adverse drug reactions.

Key words: polymorbidity, cognitive impairment, diabetes mellitus, arterial hypertension, atherosclerosis, nicergoline.

Одним из актуальнейших вопросов современного здравоохранения является проблема полиморбидности, что находит свое отражение в российских и международных клинических рекомендациях [1–7]. В реальной клинической практике весьма часто встречается сочетание артериальной гипертензии (АГ) с цереброваскулярными нарушениями, ожирением, метаболическим синдромом и (или) сахарным диабетом, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза [1–7]. Такая комбинация нозологий абсолютно закономерна и логична, прежде всего в силу общности патогенетических механизмов и факторов риска, ведущих к развитию и прогрессированию данных состояний. Следует отметить, что и в плане распространенности

эти заболевания имеют сходный между собой тренд роста. Так, общее количество пациентов с АГ в мире насчитывает около 1,13 млрд человек, и, по прогнозам, эта цифра в будущем продолжит только увеличиваться, и к 2025 году возрастет на 15–20 %, достигнув приблизительно 1,5 млрд [2, 3]. Что касается сахарного диабета, то, по оценкам экспертов, на 1 января 2018 года число лиц с данным заболеванием в мире составляло около 425 млн, а к 2045 году в общемировых масштабах количество новых случаев этой нозологии может превысить 600 млн случаев [6]. Как известно, сахарный диабет, вне зависимости от своего типа, служит также предиктором развития заболеваний периферических артерий (ЗПА) и существенно ухудшает прогноз при их исходном на-

личии [8–11]. По эпидемиологическим данным [11], сахарный диабет повышает риск развития ЗПА в 2–4 раза и представлен в качестве коморбидности у 12–20% пациентов с поражением периферических артерий. Такое сочетание заболеваний представляет собой кардиометаболический фенотип полиморбидности, ассоциирующийся с существенным ухудшением прогноза для больных, поскольку каждая из входящих в него нозологий характеризуется существенным ростом сердечно-сосудистого риска. Так, с систолическим артериальным давлением (САД) ≥ 140 мм рт. ст. ассоциируется приблизительно 70% общего бремени смертности и инвалидизации, в том числе из-за ишемической болезни сердца (4,9 млн случаев), геморрагического и ишемического инсульта (2,0 и 1,5 млн случаев соответственно) [2, 3]. Сахарный диабет по праву относят не только к эндокринологическим, но и сердечно-сосудистым заболеваниям, поскольку в структуре смертности пациентов с данным заболеванием ведущие позиции занимает кардиоваскулярная патология – хроническая сердечная недостаточность, инсульт и инфаркт миокарда [1, 4, 6, 7]. Кроме того, сахарный диабет, вне зависимости от своего типа, служит, с одной стороны, заболеванием, повышающим риск возникновения ЗПА, а с другой – существенно ухудшает прогноз при их исходном наличии [8–11]. Важную роль играют также и избыточный вес и ожирение: при увеличении окружности на каждый сантиметр сердечно-сосудистый риск возрастает на 2% [12].

Аналогичным образом в структуре сердечно-сосудистой коморбидности растет распространенность когнитивных нарушений (КН) – первого проявления поражения мозга на фоне тех или иных неблагоприятных факторов, будь то АГ, сахарный диабет, сосудистые нарушения или нейродегенеративные процессы [2, 3, 13–15]. КН и их наивысшая степень выраженности – деменция представляют собой одно из наиболее социально-значимых заболеваний, особенно среди пациентов старших возрастных групп, нарушая их трудоспособность и функциональную автономность, формируя необходимость в посторонней помощи [13–15]. Важно подчеркнуть, что терапию КН необходимо инициировать как можно раньше, поскольку они представляют собой прогрессирующее расстройство, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% пациентов с умеренными КН развивается деменция, а через 4 года количество таких пациентов достигает уже 70% [16, 17]. С клинической точки зрения, здесь принципиально важно понимать, что под влиянием соответствующей терапии прогрессирование недементных КН можно замедлить, остановить, а иногда даже добиться улучшения когнитивного функционирования, в то время как деменция представляет собой необратимый финал снижения когнитивных функций, регресс которого невозможен [16, 17].

Среди факторов, способствующих росту бремени полиморбидности, одно из центральных мест занимает возраст, по мере повышения которого число сопутствующих заболеваний неуклонно увеличивается [1]. Следует отметить, что в развитых странах свыше 50% лиц старших

возрастных групп имеют три и более заболевания, а в целом среди населения, обращающегося за медицинской помощью, полиморбидность встречается не менее чем у 20% пациентов [18]. Сердечно-сосудистая коморбидность наблюдается у 65–90% больных, имеющих несколько одновременно сосуществующих заболеваний, занимая в их структуре ведущие позиции, существенно отягощая общее состояние пациентов, ухудшая его прогноз и качество жизни, а также затрудняя выбор наиболее рациональной и эффективной схемы терапии [1].

Исходя из высокой актуальности проблемы сердечно-сосудистой коморбидности далее нам бы хотелось представить клинический случай и рассмотреть возможности сочетанной коррекции имеющихся у такого пациента нарушений с помощью препарата ницерголин (Сермион).

Клинический случай

Пациент К., 62 года.

Жалобы на момент обращения на сложности в концентрации и удержании внимания, затруднения при расчетах в магазине, на боли в икроножной области билатерально, возникающие при ходьбе в умеренном темпе на расстояние 180–200 м, ощущения зябкости стоп.

Анамнез заболевания. Семь лет назад диагностирован сахарный диабет, принимает метформин 2 000 мг в сутки, на этом фоне уровень гликемии составляет около 6,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин находится в целевом диапазоне (6,9% при целевом значении менее 7,5%). В течение 8 лет – АГ, в настоящее время регулярно принимает фиксированную комбинацию гидрохлоротиазида 12,5 мг и хинаприла 20 мг утром и амлодипин 5 мг вечером. Артериальное давление (АД) при самоизмерении составляет около 130/80 мм рт. ст. Также пациент принимает аторвастатин 40 мг в сутки в течение последнего года. Ухудшение самочувствия возникло около месяца назад, когда появились боли в икроножных мышцах при ходьбе и стали более выраженными нарушения памяти и внимания.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом возрасте – хронический гастрит. Женат, имеет сына. Аллергологический анамнез не отягощен. Бросил курить полтора года назад, ранее курил по пачке сигарет в день. Алкоголем, со слов пациента, не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает, в настоящее время не работает, ранее работал водителем. Наследственность: мать болела сахарным диабетом второго типа.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Рост 182 см, вес 92 кг. Индекс массы тела – 27,8 кг/см², окружность талии – 114 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс 78 уд. в минуту, ритмичный. АД сидя – 131/82 мм рт. ст. Границы относительной тупости сердца не изменены. Частота дыханий – 16 раз в минуту. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову – 9 × 8 × 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферическое кровоо-

Таблица 1
Исходные данные СМАД пациента К., 62 лет

	Дневное время	Ночное время
САД, мм рт. ст.	131 (норма) [19]	115 (норма) [19]
ДАД, мм рт. ст.	82 (норма) [19]	69 (норма) [19]
Вариабельность САД	14 (норма) [20]	11 (норма) [20]
Вариабельность ДАД	12 (норма) [20]	7 (норма) [20]
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	46 (возможно, повышено) [20]	

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление. Суточный индекс САД – 12% (диппер); суточный индекс ДАД – 15% (диппер). Величина утреннего подъема САД – 46 мм рт. ст. (норма), ДАД – 33 мм рт. ст. (норма); скорость утреннего подъема САД – 9 мм рт. ст. в час (норма), ДАД – 5 мм рт. ст. в час (норма).

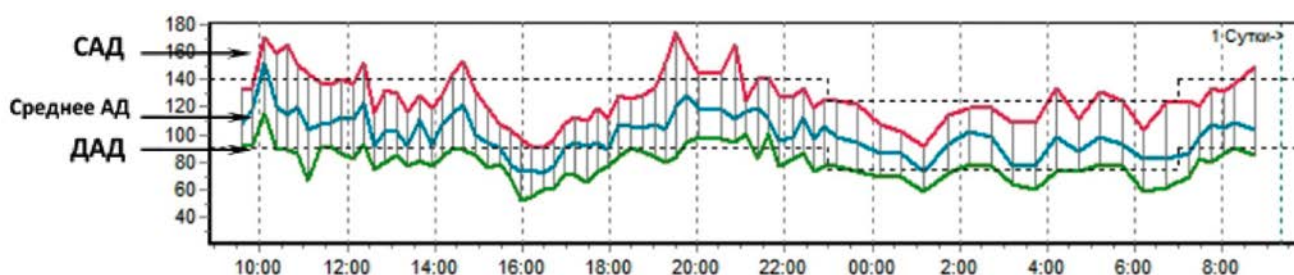


Рисунок 1. Исходный суточный профиль артериального давления пациента К., 62 лет.

бращение: кожные покровы нижних конечностей не изменены, температура кожных покровов стоп снижена. При пальпации пульс на *a. poplitea* определяется билатерально, на *a. dorsalis pedis* пальпаторно не определяется.

В неврологическом статусе: пациент в сознании, контактен, ориентирован в месте и времени. Менингеальные симптомы отсутствуют. ЧМН: запахи различает; поля зрения ориентировочно не ограничены; движения глазных яблок в полном объеме; чувствительность на лице сохранна; мимические пробы выполняет удовлетворительно, симметрично, слух сохранен; нистагма нет; глотание и фонация сохранены; язык по средней линии; атрофии, фасцикуляции отсутствуют. Положительный рефлекс Маринеску–Радовичи с двух сторон. Тонус мышц в конечностях не изменен, мышечная сила в руках и ногах – 5 баллов. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, патологические рефлексы отсутствуют. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга устойчив, проба Ромберга отрицательная. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Тазовые функции контролирует.

Нейropsychологическое исследование. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 29 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. Отмечается замедленность при выполнении заданий (брадифрения). Единственное отклонение от возрастной нормы выявляется в тесте литеральных ассоциаций (необходимо было назвать как можно больше слов, начинающихся с буквы «с», за 1 минуту) – семь слов.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования

Клинический анализ крови – без особенностей.

Общий анализ мочи – без особенностей.

Биохимический анализ крови: креатинин – 88 мкмоль/л, глюкоза натощак – 6,2 ммоль/л, общий холестерин – 4,9 ммоль/л, триглицериды – 1,4 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,7 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,5 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л, калий – 4,3 ммоль/л, мочевая кислота – 271 мкмоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI – 81 мл/мин./1,73м².

Электрокардиограмма: синусовый ритм, 76 уд. в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца.

Суточное мониторирование АД (СМАД) – см. табл. 1, рис. 1.

Трансторакальная эхокардиография (аппарат Vivid 7 Dimensiob, GE): аорта – стенки уплотнены, диаметр корня – 3,6 см. Левое предсердие – 3,7 см. Левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер – 5,0 см, конечно-диастолический объем – 112 мл, конечно-систолический объем – 39 мл, фракция выброса ЛЖ – 65 %. Толщина межжелудочковой перегородки – 1,4 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,1 см, индекс массы миокарда ЛЖ – 117,8 г/м² (для мужчин норма менее 115 г/м² [2, 3]), индекс относительной толщины – 0,44. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Передне-задний размер правого желудочка – 2,9 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация I ст., трехстворчатый клапан – регургитация I ст. Диастолическая дисфункция I стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 24 мм рт. ст.)

Триплексное ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей

Общие бедренные артерии: правая – стенки неровные, повышенной эхогенности, множественные неоклю-

зирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,0 мм толщиной (стеноз по площади до 43 %). Доплерография – кровотоков ламинарный, максимальная скорость – 0,88 м/с. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку не обнаружено; *левая* – стенки неровные, повышенной эхогенности, множественные неокклюзирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,0 мм толщиной (стеноз по площади до 41 %). Доплерография – кровотоков ламинарный, максимальная скорость – 0,82 м/с. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку не обнаружено.

Подколенные артерии: правая – стенки неровные, повышенной эхогенности, множественные неокклюзирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,6 мм толщиной (стеноз по площади до 46 %). Доплерография – кровотоков ламинарный, магистральный измененный, максимальная скорость 0,45 м/с; *левая* – стенки неровные, повышенной эхогенности, множественные неокклюзирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,7 мм толщиной (стеноз по площади до 51 %). Доплерография – кровотоков ламинарный, магистральный измененный, максимальная скорость 0,41 м/с.

Большеберцовые артерии и артерии стопы – кровотоков коллатеральный билатерально.

Заключение: множественные неокклюзирующие бляшки с признаками кальциноза до 2,7 мм толщиной (стеноз до 51 %) билатерально в осмотренных артериях на уровне бедренных и подколенных артерий. Магистральный измененный кровотоков на уровне обеих подколенных артерий. Коллатеральный кровотоков на уровне большеберцовых артерий и тыльной артерии стопы.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий билатерально до 1,2 мм. Гемодинамически незначимая атеросклеротическая бляшка в области устья внутренней сонной артерии слева со стенозом просвета сосуда до 36 %.

Таким образом, у пациента диагностированы умеренные когнитивные нарушения и атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей с их хронической ишемией степени IIb и явлениями умеренно выраженной перемежающейся хромоты. Фоновыми заболеваниями, способствовавшими поражению головного мозга и периферических артерий, явились АГ III стадии (очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений) и сахарный диабет второго типа. Следует отметить, что, согласно обновленным рекомендациям Минздрава РФ по АГ 2020 года [2], для данного больного целевой уровень АД составляет 120–130 / 70–79 мм рт. ст. Это связано с возрастом больного (до 65 лет) и отсутствием хронической болезни почек, поскольку именно эти факторы имеют решающее значение в определении уровня целевого АД согласно рекомендациям [2].

Поскольку у пациента присутствуют КН, а также не достигнуто целевое АД, было принято решение о назначении препарата ницерголин (Сермион), который доказанно повышает уровень когнитивного функционирования и, благодаря альфа-адреноблокирующему действию, обладает легким гипотензивным эффектом. Также ницерголин улучшает

кровообращение и, согласно российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019 года [11], может применяться при ЗПА. Это послужило дополнительным фактором для его назначения нашему больному, имеющему ЗПА. Препарат был назначен в таблетированной форме 10 мг три раза в сутки.

При контрольном визите через 2 недели на терапии пациент отмечает положительную динамику: уменьшилась интенсивность болей в икроножных мышцах, дистанция безболевой ходьбы увеличилась до 230–250 м, повысилась работоспособность, улучшилась способность к концентрации внимания. АД, по данным офисного измерения, в положении сидя – 126/77 мм рт. ст., пульс 76 уд/мин. Ортостатическая проба: АД через минуту нахождения в вертикальном положении – 125/78 мм рт. ст., пульс 74 уд. в минуту; АД через 3 мин нахождения в вертикальном положении – 126/75 мм рт. ст., пульс 77 уд. в минуту. Самочувствие пациента на фоне вертикализации хорошее. Ортостатической гипотонии не выявлено.

Исходя из положительной динамики в состоянии больного и хорошей переносимости терапии больному было рекомендовано продолжить прием ницерголина с контрольным визитом через 3 месяца.

При контрольном визите через 3 месяца: самочувствие пациента хорошее, жалоб нет, нежелательных лекарственных реакций не наблюдает. Больной отмечает существенное улучшение памяти, внимания, дистанция безболевой ходьбы возросла до 500–600 м. Офисное АД – 123/74 мм рт. ст. (целевой уровень АД согласно европейским и российским рекомендациям [2, 3]).

СМАД – см. табл. 2, рис. 2.

На протяжении периода мониторингирования отмечается стабильный контроль АД без эпизодов гипотонии.

Нейропсихологическое исследование. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 29 баллов (норма). Нарушений праксиса, речи, памяти не выявлено. По сравнению с первым визитом скорость выполнения заданий увеличилась, отклонений от возрастной нормы ни в одном из использованных тестов не отмечается.

Таким образом, в описанном клиническом примере на фоне терапии ницерголином произошло улучшение когнитивного функционирования и уменьшение выраженности ишемии нижних конечности. Кроме того, отмечался некоторый дополнительный антигипертензивный эффект, на фоне чего больной достиг целевых цифр АД в своей клинической категории: 120–129 / 70–79 мм рт. ст. [2].

Такие результаты терапии согласуются с рядом литературных данных. Прежде всего заслуживает внимания кохрейновский систематический обзор [21], посвященный анализу эффектов ницерголина у пациентов с КН или деменцией, в который вошли 11 двойных-слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Период наблюдения варьировал от месяца до 2 лет. Ницерголин назначался в дозе 30–60 мг в сутки. Среди шкал, оценивающих когнитивный и поведенческий статус, гериатрическая шкала клинической оценки по Сандоз (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale,

Таблица 2
Показатели СМАД пациентка К., 62 лет, на фоне 12 недель терапии ницерголином

	Дневное время	Ночное время
САД, мм рт. ст.	120 (норма: 100–134 [19])	104 (норма: 91–119 [19])
ДАД, мм рт. ст.	73 (норма: 65–84 [19])	64 (норма: 51–69 [19])
Вариабельность САД	13 (норма: до 15 [20])	11 (норма: до 15 [20])
Вариабельность ДАД	10 (норма: до 14 [20])	6 (норма: до 12 [20])
Среднесуточное ПА, мм рт. ст.	41 (норма)	

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПА – пульсовое артериальное давление. Суточный индекс САД – 14% (диппер); суточный индекс ДАД – 19% (диппер). Величина утреннего подъема САД – 42 мм рт. ст. (норма), ДАД – 29 мм рт. ст. (норма); скорость утреннего подъема САД 8 мм рт. ст. в час (норма), ДАД – 5 мм рт.ст. в час (норма).

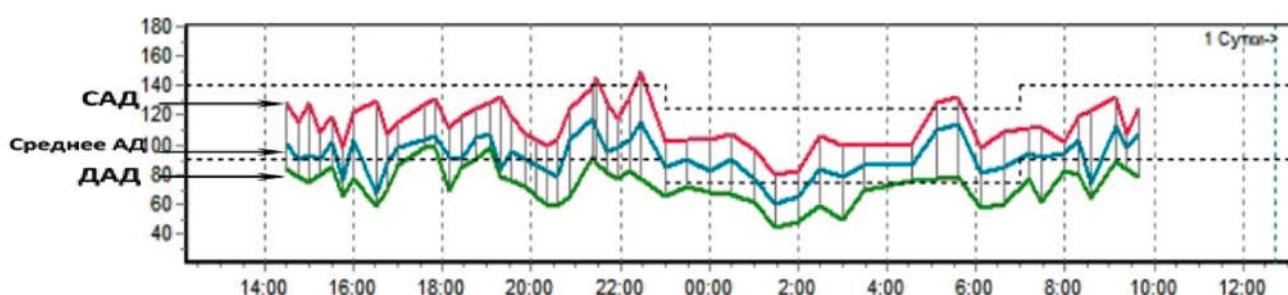


Рисунок 2.

SCAG) использовалась у наибольшего количества пациентов ($n = 814$). Согласно данным, полученным по ней, терапия ницерголином оказывала благоприятный эффект, приводя к уменьшению выраженности поведенческих нарушений – 5,18 балла (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: от –8,03 до –2,33; $p = 0,0004$). Положительное влияние препарата проявлялось уже через 2 месяца лечения и достигало статистической значимости через полгода. У 261 больного когнитивные функции оценивались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС; *англ.* Mini-Mental State Examination, MMSE), а у 342 больных – посредством шкалы ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale, оценочная шкала нарушений при болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала). Через 12 месяцев терапии ницерголином улучшение когнитивного функционирования по КШОПС составило +2,86 балла (95 % ДИ: 0,98–4,74; $p = 0,003$). По данным ADAS-Cog, на фоне применения рассматриваемого препарата наблюдался тренд улучшения уровня когнитивных функций: –1,25 балла (95 % ДИ: от 3,62 до 1,11; $p = 0,30$). Также было обнаружено статистически значимое ($p = 0,02$) улучшение краткосрочной памяти в тесте Рея на слухоречевое заучивание (Auditory Verbal Learning Test, AVLТ) на фоне применения ницерголина по сравнению с плацебо: +3,6 балла (95 % ДИ: 0,50–6,67; $p = 0,02$). Кроме того, использование препарата ассоциировалось с улучшением состояния пациентов согласно шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression) – отношение шансов 3,33 (95 % ДИ: 2,50–4,43; $p = 0,00001$). Следует отметить, что на данный момент Сермион (ницерголин) зарегистрирован в 30 странах мира и обладает убедительной доказательной базой – всего было проведено более 50 рандомизированных клинических исследований

с включением более 4 тыс. пациентов, подтвердивших высокую эффективность и оптимальный профиль безопасности препарата [21–24].

Положительное влияние ницерголина на когнитивные функции было подтверждено и в открытом исследовании [25] с участием 10448 пациентов с сосудистыми заболеваниями и снижением памяти. Препарат применялся в дозе 30 мг в сутки и обеспечивал улучшение памяти, внимания, интереса к жизни, межличностного взаимодействия, снижал выраженность головокружения и шума в ушах. Примечательно, что в этой работе результате достигали статистической значимости уже через весьма короткий период времени – месяц.

Еще в одном европейском многоцентровом исследовании [26], где большинство пациентов получали терапию согласно двойному слепому дизайну, после 12 месяцев периода наблюдения было обнаружено, что в группе плацебо, согласно шкале ADAS-Cog, ухудшение когнитивного функционирования более выражено и (или) происходит быстрее по сравнению с пациентами, получающими ницерголин (соответственно +4,0 и +2,0 балла).

Как известно, развитие КН взаимосвязано с формированием в веществе головного мозга очагов лейкоареоза [23]. В этой связи следует привести результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования А. Вес и соавт. [27], в котором у пациентов ($n = 72$) с АГ и очагами лейкоареоза, верифицированными с помощью компьютерной томографии, и исходно не имевшими деменции, изучались эффекты ницерголина в дозе 30 мг два раза в сутки на когнитивные функции. Период наблюдения в работе составлял 24 месяца. Все пациенты также получали антигипертензивную терапию, и их артериальное давление находилось на целевом уровне. Исходно пациенты в группе ницерголина

и плацебо были сопоставимым по всем клинико-демографическим характеристикам, включая когнитивный статус, за исключением отсроченного воспроизведения в тесте AVLТ, показатели которого были лучше в группе плацебо ($p = 0,04$). В конце периода наблюдения авторы обнаружили, что на фоне применения ницерголина КН оказались менее выражены по сравнению с группой плацебо. Терапия данным препаратом ассоциировалась с лучшими показателями по доменам памяти (непосредственное и отсроченное воспроизведение в тесте AVLТ; $p = 0,026$ и $p = 0,013$ соответственно; результаты теста зрительной ретенции Бентона [Benton Visual Retention Test], $p = 0,002$), внимания и концентрации (тест вычеркивания букв [Letter Cancellation Test], $p = 0,043$; арифметический субтест шкалы измерения интеллекта у подростков и взрослых Векслера [Wechsler Adult Intelligence Scale-R Digit Symbol subtest], $p = 0,006$).

Важно отметить и очень хороший профиль безопасности и переносимости ницерголина. Здесь следует привести результаты систематического обзора и метаанализа М. Fiorovanti и соавт. [24], в котором оценивались параметры безопасности терапии данным препаратом по сравнению с плацебо или другими лекарственными средствами. В работу вошло 29 рандомизированных контролируемых исследований, преимущественно проведенных в странах Европы. Средний возраст лиц, включенных в исследования, варьировал от 48 лет до 81 года, а общее количество участников – от 16 до 346 человек. Мужчины составляли 17,9–76,7%. Период наблюдения составлял от 6 дней до 24 месяцев и в большинстве работ ($n = 17$) равнялся 3 месяцам и более. В 16 исследованиях ницерголин назначался в суточной дозе до 30 мг, в 12 исследованиях – в дозе 60 мг в сутки. В результате было выявлено, что частота отмены терапии была ниже в группе ницерголина, однако этот показатель не достигал статистической значимости как по отношению к плацебо – относительный риск (ОтнР) = 0,92; 95 % ДИ: 0,7–1,21 ($p = 0,57$), так и по отношению к прочим вариантам терапии – ОтнР = 0,45; 95 % ДИ: 0,10–1,95 ($p = 0,28$). Отмечалась тенденция к несколько большей частоте нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в целом в группе ницерголина – ОтнР = 1,05; 95 % ДИ: 0,93–1,2 ($p = 0,42$), но встречаемость серьезных НЛР, наоборот, на фоне применения ницерголина была меньше – ОтнР = 0,85; 95 % ДИ: 0,50–1,45. Частота возникновения тревожных расстройств при применении ницерголина была статистически значимо ($p = 0,01$) меньше по сравнению с плацебо – ОтнР = 0,59; 95 % ДИ: 0,39–0,88. Прочие НЛР (диарея, головокружение, сонливость) встречались реже в группе ницерголина по сравнению с приемом плацебо или иных лекарственных препаратов, но различия статистической значимости не достигали. Ни в одном из исследований не наблюдалось развития эрготизма и фиброза тканей на фоне терапии ницерголином. Авторы пришли к выводу, что хотя ницерголин и является производным алкалоидов спорыньи, его профиль безопасности существенно лучше прочих представителей данной фармакологической группы (эрготамина и эрготоксина), и даже не отличается от такового у плацебо.

Сходные с описанным выше метаанализом результаты были получены и в других исследованиях [28, 29]. Следует обратить особое внимание, что в одном из них, небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [29], на фоне терапии ницерголином НЛР не наблюдались в принципе, в том числе не было зафиксировано эпизодов гипотонии. Это важно, с точки зрения незначительной способности препарата снижать АД. Необходимо также подчеркнуть, что и в описанном нами клиническом примере, по данным СМАД в динамике, эпизодов гипотонии в течение суток на фоне приема ницерголина не наблюдалось и профиль АД имел нормальный суточный тренд в виде типа «диппер».

В контексте дополнительных эффектов ницерголина у полиморбидных пациентов важна и его способность улучшать как периферическое, так и центральное кровообращение [23]. В представленном клиническом примере у пациента с ЗПА на фоне терапии данным препаратом увеличилась дистанция безболевого ходьбы, что отражает улучшение кровотока в артериях нижних конечностей и снижение выраженности их ишемии. Благодаря такой способности ницерголин внесен в российские национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний [11] артерий нижних конечностей, в которых указано, что препарат обладает вазодилатирующим и антиагрегантным механизмом действия. Эксперты обращают внимание на обширную доказательную базу эффективности препарата при ЗПА, представленную 17 исследованиями [30–34]. Во всех из них отмечалось быстрое наступление терапевтического эффекта, снижение выраженности симптомов, особенно перемежающейся хромоты и болевых ощущений в покое при очень хорошем профиле безопасности. Эффективность ницерголина доказана у больных различных возрастных групп с периферическими сосудистыми и метаболическими нарушениями, с различной степенью тяжести поражения сосудов конечностей [11]. В связи с этим, опираясь на данные доказательной медицины, эксперты заключают, что ницерголин рекомендуется как дополнительный препарат для консервативной терапии ЗПА для увеличения дистанции безболевого ходьбы при перемежающейся хромоте.

Ницерголин оказывает вазоактивные эффекты как альфа-адреноблокатор, способствуя интенсификации кровотока по коллатералям, и, кроме того, реализует альфа-2-адреноблокирующее действие на тромбоцитах, способствуя перераспределению внутриклеточных запасов Ca^{2+} от их перимембранных областей в депо, тем самым подавляя агрегацию [23]. Необходимо отметить, что аналогичные наблюдаемым в описанном клиническом примере положительные эффекты на периферическое кровообращение были продемонстрированы в исследовании В. Meilhas и соавт. [34], в которое вошли больные с перемежающейся хромотой и сахарным диабетом второго типа ($n = 131$). Из них ницерголин получали 65 человек, а остальные 66 лиц – нафтидрофурил. Период наблюдения составил 6 месяцев. В группе ницерголина наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение тяжести болей и увеличение времени до возникновения

болей ($p = 0,003$), увеличение дистанции безболевого ходьбы ($p = 0,013$), улучшение общего функционирования ($p = 0,001$) и снижение дискомфорта по визуальной аналоговой шкале ($p < 0,05$).

Антиагрегантный эффект ницерголина (препарат Сермион) был продемонстрирован в исследовании E. Pogliani и соавт. [35], в котором у 60 пациентов с тромбоэмболией к терапии антагонистом витамина К добавляли либо данный препарат, либо плацебо. В данной работе ницерголин доказал оптимальный профиль безопасности: в конце периода наблюдения было обнаружено, что добавление рассматриваемого препарата к лечению не влияет на эффективную дозу антикоагулянта, в связи с чем ее статистически значимого изменения на фоне такой комбинированной терапии пациентам не требовалось. Кроме того, у ницерголина отсутствовало влияние на параметры коагуляционного звена гемостаза. Активность протромбина и тромбо-тест, которые оценивались каждые 2 недели, статистически не различались в группах ницерголина и плацебо, в то время как антиагрегационная активность тромбоцитов на ницерголине была подтверждена после 3-месячного лечения. Ницерголин также не влиял на время кровотечения.

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании [36] изучалось влияние на стандартизованное время кровотечения четырех антиагрегантных препаратов – двух производных ацетилсалициловой кислоты в одинаковой дозировке (обычный аспирин и микрокапсулированный аспирин), и двух производных эрголина (метерголин и ницерголин), и плацебо. В работу вошло 140 пожилых пациентов. Оценка агрегационных показателей проводилась в двух образцах крови, взятых из правого и левого предплечья исходно натощак, и повторялась через 2 часа после приема препаратов. Контрольное время кровотечения имело нормальное распределение со средним значением 162 с для мужчин и 242 с – для женщин. Среди протестированных препаратов только ацетилсалициловая кислота значительно увеличивала время кровотечения, причем микрокапсулированная форма показала более выраженный эффект, чем обычная. После приема ницерголина, а также метерголина и плацебо значительных изменений во времени кровотечения не наблюдалось.

Таким образом, приведенный клинический пример демонстрирует, что ницерголин (Сермион) обладает высокой эффективностью в условиях реальной клинической практики у пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, что выражается в улучшении когнитивного функционирования, вазоактивных эффектах на уровне периферических артерий, благодаря чему снижается выраженность симптомов ЗПА. Необходимо подчеркнуть, что, помимо терапевтической эффективности, Сермион обладает оптимальным профилем безопасности и характеризуется очень хорошей переносимостью, что крайне важно для поддержания приверженности пациентов к лечению и минимизации рисков, ассоциированных как с непосредственно с заболеванием (-ями), так и с проводимой терапией.

Список литературы

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Горганеева Н.П., Дошицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лапа А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. [Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Lukyanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (1): 5–66. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
2. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> Дата последнего доступа: September 18, 2020 [Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: clinical guidelines «Arterial hypertension in adults.» <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> Last accessed September 18, 2020 (In Russ.)]
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
4. Бойцов С.А., Логосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; (6): 7–122. [Boytsov S.A., Logosova N.V., Bubnova M.G., et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; (6): 7–122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018; 39 (9): 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocco B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41 (2): 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
7. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых МКБ-10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8; E11.9. Год утверждения: 2019. ID: 290 [Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults ICD-10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8; E11.9. Approved: 2019. ID: 290 (In Russ.)]
8. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. Diabetes Care. 2001; 24 (8): 1433–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1433>
9. Kamil S, Sehested TSG, Carlson N, Houliad K, Lassen JF, N Bang C, Dominguez H, Pedersen CT, Gislason GH. Diabetes and risk of peripheral artery disease in patients undergoing first-time coronary angiography between 2000 and 2012 – a nationwide study. BMC Cardiovasc Disord. 2019; 19 (1): 234. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1213-1>
10. Frank U, Nikal S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Chraim A, Canning C, Dimakakos E, Gottsäter A, Heiss C, Mazzolai L, Madaric J, Olinic DM, Pécsvárdy Z, Paredos P, Quére I, Roztocil K, Stanek A, Vasic D, Visonà A, Wautrecht JC, Bulvas M, Colgan MP, Dorigo W, Houston G, Kahan T, Lawall H, Lindstedt I, Mahe G, Martini R, Pernod G, Przywara S, Righini M, Schlager O, Terlecki P. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. Vasa. 2019; 48 (Suppl 102): 1–79. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000834>
11. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва, 2019. 89 с. [Bockeria L.A., Pokrovsky A.V., Akchurin R.S. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow, 2019, 89 p. (In Russ.)]
12. de Koning L, Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2007; 28 (7): 850–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm026>
13. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. Vasc Health Risk Manag. 2008; 4 (2): 363–81. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S1839>
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция. Руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ. 2010; 264 с. [Yahno N.N., Zharov V.V., Lokshina A.B. et al. Dementia. A guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform 2010; 264 p. (In Russ.)]
15. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, Heinrich TW. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. Int J Psychiatry Med. 2016; 51 (2): 171–81. <https://doi.org/10.1177/0091217416636579>
16. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology. 2002; 59 (10): 1594–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8>

17. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва, «МЕДпресс-информ», 248 с. [Levin O. S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. Moscow, MEDpress-inform, 248 p. (In Russ.)]
18. Noh J, Kim HC, Shin A, Yeom H, Jang SY, Lee JH, Kim C, Suh I. Prevalence of Comorbidity among People with Hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2013. *Korean Circ J*. 2016; 46 (5): 672–680. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.5.672>.
19. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Rulope LM, Shennan A, Staessen JA, van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014 Jul; 32 (7): 1359–66. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000221>.
20. Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В., Епифанова О. Н., Рунихина Н. К., Дмитриев В. В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. (Методические вопросы), 38 с. [Rogoz A. N., Nikolsky V. P., Oshchepkova E. V., Epifanova O. N., Runikhina N. K., Dmitriev V. V. 24-hour monitoring of blood pressure in hypertension. (Methodological questions), 38 p. (In Russ.)]
21. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 2001 (4): CD003159. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003159>.
22. Minfeng H, Xiu R, Shenglong G, Xiangyang G, Ni M, Xin Z, Zhongliang W. A Meta analysis on nicergoline in the treatment of cognitive impairment. *Journal of Shanxi Medical University*. 2017; 5: 479–484. <https://doi.org/10.1013753/jissn10-6611.2017.05.017>.
23. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008; 28 (9): 533–52. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.
24. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014; 4 (7): e005090. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005090>.
25. Boulu P. Effects du Sermion® sur les troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo medical*. 1990; 397: 24–7.
26. Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, Battaglia A. Nicergoline in the Treatment of Mild- to- Moderate Alzheimer's Disease. *Clin Drug Investig*. 2001; 21: 621–632. <https://doi.org/10.2165/00044011-200121090-00004>.
27. Bès A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, Calvez R, Stehlé B. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999; 6 (3): 313–22. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x>.
28. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997; 8 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1159/000106595>. PMID: 8997547.
29. Arrigo A, Moglia A, Borsotti L. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial with nicergoline in patients with senile dementia. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 1982; 2 (4): 33–41.
30. Schönenberger F. Clinical study on nicergoline in peripheral arteriopathies. *Farmacoprat*. 1976; 31 (11): 561–7.
31. Pasotti C, Livera C, Cacciatori D, Pollini C. Attività terapeutica della nicergolina nel trattamento delle vasculopatie cerebrali e periferiche [Therapeutic action of nicergoline in the treatment of cerebrovascular and peripheral disorders]. *Farmacoprat*. 1974; 29 (9): 508–19.
32. Cascone A, Livera C, Pollini C. Studio controllato con nicergolina versus placebo nei disturbi da insufficienza vascolare cerebrale e periferica negli anziani [Controlled study with nicergoline and placebo in cerebral and peripheral vascular insufficiency in the aged]. *Minerva Cardioangiol*. 1978; 26 (1–2): 95–100.
33. Coscia M. Effetti della nicergolina nelle arteriopatie periferiche degli arti inferiori. Studio a doppia cecità [Effects of nicergoline in peripheral arteriopathies of the lower limbs. Double-blind study]. *Minerva Cardioangiol*. 1972; 20 (9): 497–504.
34. Meilhac B, Montestruc F, Aubin F, Djian F, Rouffy J. Etude comparative randomisée en double-aveugle de la nicergoline et du naftidrofuryl sur la qualité de vie dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente [Double-blind randomized comparative study of nicergoline and naftidrofuryl on the quality of life in chronic obliterative arteriopathy of lower limbs with intermittent claudication]. *Thérapie*. 1997; 52 (3): 179–86.
35. Pogliani E, Recalcati P, Tantalò V, Breggiani P. Wechselwirkung zwischen Aggregationshemmern und Antikoagulantien. Eine Doppelblindstudie bei gleichzeitiger Applikation von Nicergolin und Acenocoumarol [Interaction between anti-aggregating and anticoagulant agents. A double-blind study on the concomitant administration of nicergoline and acenocoumarols]. *Arzneimittelforschung*. 1979; 29 (8a): 1266–9.
36. Praga C, Malisardi P, Pollini C, Cortellaro M, Mars G. Bleeding time and anti-aggregating drugs: a controlled study in elderly patients. *Thrombosis Research*. 1973; 3 (1): 13–22. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(73\)90122-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(73)90122-9).

Для цитирования: Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В. Потенциал ницерголина в условиях полиморбидности и когнитивных нарушений (клинический пример). *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 11–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-11-18>.

For citation: Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Ostroumova T. M., Klepikova M. V. Potential of nicergoline in polymorbidity and cognitive impairment (clinical case). *Medical alphabet*. 2020; (19): 11–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-11-18>.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ТЕРАПИИ И ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Москва, 2-й Боткинский проезд, д.5, больница им. С.П.Боткина, корп.20, тел. (499)7288197
Москва, Волоколамское шоссе, д.84, ЦКБ №1 «НКЦ ОАО «РЖД», корп.7, тел. (495)4901021

12
декабря
2020

Научно-практическая конференция «Оптимизация фармако-терапии полиморбидных пациентов» в дистанционном формате

Научно-практическая конференция состоится 12 декабря 2020 года в дистанционном формате.
Организатор мероприятия – кафедра терапии и полиморбидной патологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.
Ответственный: доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии Василий Николаевич Буторов
Тел. 89154268206, butorovVN@gmail.com.

