

Ведение больного сахарным диабетом, перенесшего ишемический инсульт

З.Х.Осмаева¹, П.Р.Камчатнов², А.В.Чугунов²,
Л.И.Пышкина²

¹ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва

Ишемический инсульт (ИИ) – одна из основных причин наступления летального исхода и стойкой инвалидизации. Сахарный диабет (СД) 2 типа – важный фактор риска развития ИИ различных патогенетических подтипов. Нарушения углеводного обмена оказывают существенное влияние на течение постинсультного периода, повышая риск повторных тромботических событий, приводя к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, развитию локальных трофических нарушений. В статье рассматриваются вопросы вторичной профилактики ИИ у больных СД 2 типа с применением двойной антиагрегантной терапии, включающей дипиридамола (Курантил). Подчеркивается необходимость проведения адекватной терапии по поводу диабетической вегетативной полинейропатии, в частности, назначение препаратов альфа-липоевой кислоты (Берлитион).

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемический инсульт, вегетативная полинейропатия, альфа-липоевая кислота, берлитион, дипиридамола, курантил, лечение.

Management of a Patient with Diabetes Mellitus after Ischemic Stroke

Z.Kh.Osmayeva¹, P.R.Kamchatnov²,
A.V.Chugunov², L.I.Pyshkina²

¹Chechen State University, Medical Institute, Grozny

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Ischemic stroke (IS) is one of the main causes of death and permanent disability. Type 2 diabetes mellitus (DM) is an important risk factor for the development of IS of various pathogenetic subtypes. Disorders of carbohydrate metabolism have a significant impact on the post-stroke period, increasing the risk of repeated thrombotic events, leading to impaired autoregulation of cerebral circulation and development of local trophic disorders. The article discusses the issues of secondary prevention of IS in patients with type 2 DM using double antiplatelet therapy, including dipyridamole (Curantyl). Aut-

hors emphasize the need for adequate therapy for diabetic autonomic polyneuropathy, the appointment of alpha lipoic acid (Berlithione) in particular.

Keywords: diabetes mellitus, ischemic stroke, autonomic neuropathy, alpha lipoic acid, berlition, dipyridamole, curantyl, treatment.

Ишемический инсульт (ИИ) – распространенное в экономически развитых странах заболевание, развитие которого ассоциировано с исключительно высокой летальностью и инвалидизацией. Учитывая негативные тенденции в современном обществе, в частности, увеличение доли людей пожилого и старческого возраста, несбалансированную высококалорийную диету, недостаток физической активности, негативное влияние психоэмоционального стресса и пр., имеются веские основания ожидать сохранения высоких показателей распространенности и заболеваемости ИИ [1].

Основными факторами риска развития ИИ на сегодняшний день считаются артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и интракраниальных артерий, мерцательная аритмия, причем, характер имеющихся факторов риска ассоциирован с определенным патогенетическим подтипом ИИ [2]. Это положение представляется исключительно значимым из практических соображений. Точное понимание основной причины развития первичного ИИ обеспечивает выбор правильной терапевтической тактики, способной снизить риск развития повторного ИИ. Достаточно часто у больного имеется сочетание нескольких факторов, способных привести к острому нарушению мозгового кровообращения, что в значительной степени усложняет поиск ведущей причины острой церебральной ишемии, требует детального анализа патогенетических механизмов и их потенциального вклада в ее развитие, а также связано со сложностями выбора оптимальной тактики лечения такого больного.

Одним из наиболее значимых факторов риска развития ИИ является сахарный диабет (СД) 2 типа. Как свидетельствуют результаты многочисленных эпидемиологических исследований, в последние десятилетия в различных регионах мира регистрируется тенденция к значительному росту числа больных с СД 2 типа [3]. Такого рода тенденция может быть обусловлена действием совокупности средовых факторов риска, а также, вероятно, возрастанием распространенности как представителей медицинского сообщества, так и населения в целом, по отношению к заболеванию и повышением качества диагностики СД [4]. Существующие прогностические математические модели динамики заболеваемости СД 2 типа дают основание полагать, что к 2030 г. на Земном шаре будет проживать порядка 366 млн больных с СД, при этом значительная часть их будет страдать от его осложнений [5].

Поражение сердечно-сосудистой системы, в частности, с развитием ИИ, является одним из наиболее частых осложнений СД 2 типа. Механизмы развития цереброваскулярной патологии при СД многообразны, и включают поражение артерий малого калибра (микроангиопатия), приводящее к развитию локальных инфарктов, поражению стенки крупных артерий с формированием атеросклеротических бляшек и пристеночного тромбоза – атеротромботический ИИ, поражение миокарда с повышенным риском системных кардиогенных эмболий – кардиоэмболический ИИ [6, 7].

Риск повышения атеротромботических событий с поражением сосудистой системы различных органов, в том числе, артерий головного мозга, убедительно доказан для СД 2 типа. Развитие атеротромбоза реализуется многочисленными путями, в частности, вследствие избыточной активации тромбоцитов, повышения свертываемости крови, нарушения целостности фибриновой покрышки атеросклеротической бляшки, активации процессов системного воспаления [8, 9]. Микроангиопатия – одно из наиболее частых следствий СД 2 типа, ассоциированное с поражением не только головного мозга, но и других паренхиматозных органов, в частности, почек [10]. Гиперплазия стенки артерий малого калибра в особенности опасно для головного мозга, т.к. измененные сосуды не в состоянии обеспечить должного притока крови, сеть анастомозов в его паренхиме практически не развита. Большое значение также имеют нарушения микроциркуляции, затрудняющие процессы газообмена в тканях. Следует отметить, что наличие СД сопровождается значительным риском развития не только клинически проявляющихся симптомных лакунарных ИИ, но и очагов асимптомных («тихий» или «молчаливый» инсульт), приводящих к постепенной гибели мозгового вещества и нарастанию неврологического дефицита [11]. Кардиоэмболический ИИ у больных СД 2 типа обусловлен перенесенным поражением миокарда, наличием мерцательной аритмии, нарушением скоротельной способности миокарда, наличием тромбов в полостях сердца или условий, предрасполагающих к их возникновению [12]. В целом, риск кардиоэмболических событий у больных СД 2 типа существенно повышен, о чем свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения, что позволяет предполагать наличие причинно-следственной связи между этими патологическими состояниями [13].

Исключительно часто СД приводит к поражению периферической нервной системы с развитием диабетической полиневропатии (ДПН). На сегодняшний день достаточно полно изучена проблема диабетической ДПН, что, вероятно, обусловлено яркими клиническими проявлениями в виде интенсивного болевого синдрома, требующего от больного обращения за медицинской помощью. Также клиницистам хорошо известна проблема локальных трофических нарушений, приводящих к нарушению целостности кожных покровов, формированию длительно незаживающих мацераций и изъязвлений, создающих реальную угрозу не только ампутации конечности, но и развития септического состояния и наступления летального исхода. Следует подчеркнуть, что на фоне состояния после перенесенного инсульта, которое характеризуется изменением иммунитета, у значительной части больных воспалительными осложнениями инсульта (пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей) течение локальных трофических нарушений (диабетическая стопа) может приобрести неблагоприятный характер. Относительно реже обсуждается проблема вегетативной (автономной) ДПН, сопровождающейся нарушением функций большинства внутренних органов.

Патогенез ДПН достаточно сложный, в ее развитии принимает участие ряд факторов, включая накопление в тканях конечных продуктов гликирования, расстройства микроциркуляции, повреждающее действие самой гипергликемии и пр. Указанные патогенетические механизмы имеют много сходного с таковыми, приводящими к поражению микроциркуляторного русла и стенок артерий малого калибра [14]. В ряде исследований отмечается роль наруше-

ния механизмов утилизации глюкозы в организме больного СД, в частности, активация гексоаминового пути, тесно сопряженного с накоплением в различных тканях промежуточных продуктов метаболизма. Несомненную роль играют свободнорадикальное окисление, образование избыточного количества свободных радикалов, обуславливающих дисфункцию митохондрий, деструкцию мембран клеток и органелл, необратимое повреждение ДНК, нарушение синтеза миелина и многие другие процессы [15]. Сроки возникновения ДПН (нередко возникает еще до установления диагноза СД), темпы ее прогрессирования, степень вовлечения тех или иных невральных структур определяются совокупностью как генетических, так и средовых факторов. Важную роль играет состояние собственной антиоксидантной системы, в случае ее недостаточно эффективного функционирования, при дефиците в организме большого ряда эссенциальных веществ, в частности, витаминов группы В, высока вероятность быстрого прогрессирования поражения периферической нервной системы [16].

Распространенность вегетативной ДПН достаточно широка – различные варианты поражения ее периферического отдела имеют место у половины больных с СД [17]. Примерно у 8% больных с впервые выявленным СД уже имеются те или иные клинические проявления ДПН, а по мере прогрессирования заболевания частота их выявления достигает 50% и более среди всех больных СД [18]. Распространенность различных форм ДПН, в том числе с вегетативными нарушениями, окажется еще более высокой в случае применения инструментальных методов диагностики – электронейро- и миография, регистрация вызванных потенциалов, проведения углубленного клинического обследования с проведением вегетативного тестирования.

Клиническая картина вегетативной ДПН характеризуется широким полиморфизмом, включая гастроинтестинальные расстройства (ощущение распирания и переполнения в области желудка при приеме даже привычного объема пищи, трудности эвакуации содержимого желудка и кишечника, нарушения стула, метеоризм), расстройства терморегуляции, половая дисфункция, дизурические нарушения [19]. Указанные нарушения создают существенный дискомфорт для больного, снижают качество его жизни, однако не носят угрожающего для жизни характера. Намного более грозными являются расстройства функционирования сердечно-сосудистой системы, в частности, ортостатическая гипотензия, часто сочетающаяся со спонтанной артериальной гипертензией, а также нарушения сердечного ритма [20].

Указанные нарушения особую угрозу несут для больного, недавно перенесшего острый ИИ. Нарушения вегетативной иннервации магистральных артерий головы и внутричерепных сосудов способны вызвать значительные нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения. Сосудистая система головного мозга больного, перенесшего ИИ, итак находится в состоянии, значительно отличающемся от нормального, в связи с чем добавочные факторы, вызывающие нестабильность церебральной гемодинамики способны стать причиной повторной острой цереброваскулярной катастрофы. Еще большую опасность для больного с острым ИИ несут пароксизмальные нарушения сердечного ритма, в первую очередь – фибрилляция предсердий и тахикардия, обусловленные кардиальной вегетативной нейропатией, изменения баланса свертывающей и

противосвертывающей систем крови с часто наблюдающейся гиперкоагуляцией. Сочетание уже имеющих у больного факторов сердечно-сосудистого риска, приведших к развитию ИИ, существенные изменения гомеостаза в организме, изменения режима физических нагрузок, образа жизни, стрессовая реакция и пр. создают предпосылки для того, чтобы реализовались негативные следствия вегетативной ДПН. Указанные положения имеют свое подтверждение в результатах клинических исследований. Так, убедительно доказано значительное повышение риска наступления внезапной смерти вследствие нарушений сердечного ритма у больных с вегетативной ДПН [21]. Развитие и прогрессирование коронарной патологии у этих больных осложняется также нарушением болевой чувствительности миокарда с развитием безболевой ишемии, что также повышает риск фатального исхода.

Ведение больного, страдающего СД, перенесшего ИИ, проводится в соответствии с общепринятыми принципами. Широкое использование методов немедикаментозного лечения и реабилитационных мероприятий (лечебная гимнастика, кинезотерапия, физиотерапия, лечебный массаж и пр.) в сочетании с логопедическими и психотерапевтическими занятиями способны обеспечить значительное восстановление нарушенных функций у значительной части больных. Обязательным является строгий контроль гликемии с использованием диетических и лекарственных подходов. Вместе с тем, исключительное внимание должно быть уделено предупреждению повторного ИИ, и, если рассматривать проблему более широко, вторичной профилактике острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

Учитывая, что у подавляющего большинства больных СД имеется поражение макрососудистого русла с высоким риском повторных атеротромботических событий, у подавляющего большинства пациентов обязательным является применение антитромбоцитарной терапии. Препаратом выбора, наиболее широко применяемым на сегодняшний день антиагрегантом остается ацетилсалициловая кислота (АСК). Антитромбоцитарный эффект данного препарата обусловлен необратимой блокадой циклооксигеназы-1 и угнетением синтеза тромбоксана А₂. Как свидетельствуют результаты клинических исследований, оптимальной суточной дозой является прием АСК из расчета 0,5–1,5 мг/кг массы тела. В указанных дозировках АСК ингибирует исключительно циклооксигеназу-1, не оказывая существенного влияния на активность циклооксигеназы-2 типа, связанной с синтезом простаглицина – мощного вазодилатора и антиагреганта. Данных о том, что дальнейшее повышение суточной дозы АСК увеличивает выраженность антитромбоцитарного эффекта, не получено. Убедительно продемонстрирована способность АСК, назначаемой в качестве средства вторичной профилактики атеротромботических событий, снижать риск развития повторных ИИ, инфаркта миокарда и сосудистой смертности в целом [22]. Метаанализы, посвященные оценке эффективности АСК, применяемой с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в которые, в общей сложности, были включено более 100 тыс. пациентов, подтвердили высокую эффективность препарата и его хорошую переносимость.

Эффективность применения АСК в определенной степени ограничивается феноменом резистентности к ней – отсутствием антитромбоцитарного эффекта как по результатам лабораторных тестов (оценка индуцированной агрегации тромбоцитов), так и по ха-

рактеру течения заболевания (в частности, развитие повторных эпизодов острой коронарной ишемии). Резистентность к АСК наблюдается у 10–20% больных, факторами риска ее развития являются генетические особенности больного, курение, низкая приверженность к терапии [23]. Необходимо также отметить, что чувствительность тромбоцитов к АСК резко снижена у пациентов, страдающих СД [24].

Оптимальным способом повышения чувствительности к АСК и повышения эффективности антитромбоцитарной терапии является проведение «двойной терапии» – комбинации АСК и дипиридамола (Курантил). Оказывая ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов различными путями, препараты оптимальным образом дополняют эффекты друг друга, при том что риск гастроинтестинальных осложнений на такой терапии является приемлемым по сравнению с достигаемой эффективностью. В 1990 годы были выполнены многочисленные многолетние двойные слепые контролируемые рандомизированные исследования, однозначно подтвердившие эффективность указанной комбинации в отношении вторичной профилактики ИИ (ESPRIT, ESPS, ESPS-2, PRoFESS). Результаты проведенного метаанализа значительного массива клинических исследований продемонстрировали, что наибольший эффект от назначения дипиридамола имел место у больных с симптомным поражением крупных экстра- или интракраниальных артерий, которое наблюдается у значительной части больных с СД [25].

Следует также отметить наличие плейотропных эффектов дипиридамола (вазодилатация, ингибирование лейкоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия, восстановление функции эндотелия, ограничение процессов воспаления и пр.), которые делают обоснованным его назначение у больных, перенесших атеротромботический или лакунарный ИИ (нецелесообразно, за редким исключением, применение дипиридамола при кардиоэмболическом подтипе ИИ), а также, учитывая роль нарушений микроциркуляции в развитии ДПН, в частности, вегетативной, у значительного числа пациентов с ИИ и СД.

Учитывая негативные последствия вегетативной ДПН на течение восстановительного периода ИИ, не вызывает сомнения необходимость применения такой терапии. Современные представления о патогенезе поражения нервной системы при СД дают основания полагать, что снижение образования свободных радикалов, предупреждение возникновения оксидантного стресса способны оказать свое положительное действие в этих условиях. Следует, однако отметить, что на протяжении последних лет, несмотря на насущную потребность, не было предложено принципиально новых препаратов, широкое использование которых позволило бы добиться значимого клинического эффекта у больных с ДПН [26].

На сегодняшний день одним из наиболее мощных антиоксидантов, который на протяжении достаточно длительного времени применяется при лечении пациентов с различными формами ДПН, является альфа-липоевая кислота (АЛК, в частности, Берлитион). Ее способность подавлять процессы свободнорадикального окисления объясняется связыванием свободных радикалов, восстановлением важнейшего эндогенного антиоксиданта в человеческом организме – витамина Е [27]. В экспериментальных условиях было продемонстрировано, что защитные эффекты АЛК проявляются в повышении выживаемости нейронов и клеток глии в условиях как персистирующей, так и интермиттирующей гипергликемии, которая приводит к значительному повышению продукции свобод-

ных радикалов и цитотоксическому эффекту [28]. Важно, что АЛК продемонстрировала свои протективные эффекты в отношении не только в отношении нейронов, но и шванновских клеток, обеспечивающих восстановление миелиновой оболочки периферических нервов, что дает основания ожидать полноценного клинического эффекта от ее применения у пациентов с ДПН.

Накоплен обширный опыт применения препаратов АЛК в реальной клинической практике, причем положительные результаты их применения у пациентов с ДПН были продемонстрированы в ходе рандомизированных контролируемых сравнительных исследований (SYDNEY, ALADIN I и II) [29]. Положительный эффект назначения АЛК проявлялся регрессом так называемых позитивных симптомов (уменьшение выраженности спонтанной и индуцированной боли, а также парестезий) и негативных сенсорных феноменов (восстановление нарушенной поверхностной и болевой чувствительности), которые наблюдались у большинства включенных в исследования больных. Результаты клинической оценки эффективности лечения получили подтверждение данными электрофизиологических методов диагностики – электромио- и нейрографии, регистрации вариабельности сердечного ритма.

Результаты последующего метаанализа итогов ряда исследований изучения эффективности применения АЛК у больных с ДПН (всего в них было включено 1258 пациентов, из которых 716 получали препараты АЛК) подтвердили их высокую терапевтическую эффективность при хорошей переносимости лечения и приемлемой частотой побочных эффектов. Эти данные явились основанием для включения АЛК в рекомендации Американской ассоциации диабета по лечению пациентов с осложнениями СД [30]. В последующем была показана эффективность и хорошая переносимость не только курсового, но и длительного, на протяжении 4 лет постоянного применения препарата [31].

Исключительно интересны результаты исследования применения АЛК с целью лечения пациентов с вегетативной ДПН, в частности, с эректильной дисфункцией и некоторыми другими ее проявлениями [32]. Показаны положительные результаты лечения препаратом Берлитион пациентов с такими вегетативными расстройствами вследствие ДПН, как нарушения вариабельности сердечного ритма, аффективные расстройства [33]. Установленный клинический положительный эффект получил подтверждение при анализе результатов регистрации вызванного симпатического кожного потенциала при раздражении моторных волокон срединного нерва.

Полученные результаты обнадеживают в отношении возможности применения Берлитиона для предупреждения тяжелых последствий вегетативных нарушений у больных, страдающих СД, перенесших ИИ. Лечение начинается с внутривенного введения препарата в дозе 300–600 мг/сут на протяжении 2–3 нед. с обязательным последующим длительным (2–4 мес. и более) пероральным приемом по 600 мг/сут. Длительность лечения выбирается индивидуально в зависимости от выраженности клинических проявлений и эффективности начальной терапии.

Литература

- Otite F. O., Liaw N., Khandelwal P., Malik A.M. et al. Increasing prevalence of vascular risk factors in patients with stroke. A call to action. *Neurology*. 2017; 89 (19): 1985–1994.
- Boulanger M., Li L., Lyons S. et al. on behalf of the Oxford Vascular Study. Effect of coexisting vascular disease on long-term risk of recurrent events after TIA or stroke. *Neurology*. 2019; 93 (7): e695–e707.
- Zimmet P., Alberti K., Magliano D., Bennett P. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Oct; 12 (10): 616–22.
- Moreira L., Marchiori G., Medrano L., Defag M. Stress, Dietary Patterns and Cardiovascular Disease: A Mini-Review. *Front Neurosci*. 2019 Nov 12; 13: 1226.
- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1047–1053.
- Bhatt D. L., Eagle K. A., Ohman E. M., et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010; 304: 1350–1357.
- van den Berg M. J., Bhatt D. L., Kappelle L. J. et al. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur Heart J* 2017; 38: 3211–3218.
- Morel O., Jesel L., Abbas M., Morel N. Prothrombotic changes in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Jul; 39 (5): 477–88.
- Picard F., Adjedj J., Varenne O. Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017 Dec; 66 (6): 385–392.
- Strain W.D., Paldanius P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Apr 18; 17 (1): 57.
- Жетишев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко Р.А. Асимптомные инфаркты головного мозга – факторы риска и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 2014. – Т. 114. – № 3 (2). – С. 3–6. / Zhetishev R.R., Kamchatnov P.R., Mihajlova N.A., Ivashchenko R.A. Asymptomatic infarkty golovnogo mozga – faktory riska i kognitivnye narusheniya. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 114: 3 (2): 3–6. [In Russian].
- Kibel A., Selthofer-Relatic K., Drenjancevic I. et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2017 Dec; 45(6): 1901–1929. doi: 10.1177/0300060516675504.
- Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Apr; 108 (4): 269–76.
- Umemura T., Kawamura T., Hotta N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. *J Diabetes Investig*. 2017 Mar; 8 (2): 134–148.
- Russell J., Zilliox L. Diabetic Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014; 20 (5 Peripheral Nervous System Disorders): 1226–1240.
- Vincent A., Calabek B., Roberts L., Feldman E. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013; 115: 591–606.
- Boulton A., Vinik A., Arezzo J. et al. American Diabetes Association Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28: 956–962.
- Kaku M., Vinik A., Simpson M. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015; 15 (6): 609.
- Zakin E., Abrams R., Simpson D. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019 Oct; 39 (5): 560–569.
- Herder C., Roden M., Ziegler D. Novel Insights into Sensorimotor and Cardiovascular Autonomic Neuropathy from Recent-Onset Diabetes and Population-Based Cohorts. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 May; 30 (5): 286–298.
- Bello A., Biliaminu S., Wahab K., Sanya E. Distal symmetrical polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy among diabetic patients in Ilorin: Prevalence and predictors. *Niger Postgrad Med J*. 2019 Apr-Jun; 26 (2): 123–128.
- Anti-thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373 (9678): 1849–1860.
- De Schryver E., van Gijn J., Kappelle L. et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischemic stroke. *J Neurol*. 2005; 252 (11): 1316–21.
- Michelson A., Cattaneo M., Eikelboom J. et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet

- Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1–3.
25. De Schryver E., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2: CD001820.
 26. Himeno T., Kamiya H., Nakamura J. Diabetic polyneuropathy: progress in diagnostic strategy and novel target discovery, but stagnation in drug development. *J Diabetes Investig.* 2019 Nov 22. doi: 10.1111/jdi.13188.
 27. Mijnhout G., Alkhalaf A., Kleefstra N. et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth. J. Med.* 2010; 68: 158–162.
 28. Sun L., Chen Y., Wang X. et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol.* 2012; 84 (7): 961–73.
 29. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYD-NEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2365–2370.
 30. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1): S11–S61.
 31. Ziegler D, Low PA, Litchy W. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011; 34 (9): 2054–60.
 32. Mitkov M., Aleksandrova I., Orbetzova M. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2013; 55 (1): 55–63.
 33. Аметов А.С., Мамедова И.Н. Лечение α -липоевой кислотой (Берлитином) периферической вегетативной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Клин. фармакол. тер.* – 2003. – № 12 (2). – С. 74–80. / Ametov A.S., Mamedova I.N. Lechenie α -lipoevoj kislotoj (Berlitionom) perifericheskoj vegetativnoj nedostatocnosti u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa. *Klin. farmakol. ter.*, 2003; 12 (2): 74–80. [In Russian]

Сведения об авторах:

Осмаева Зарета Хамзаевна – ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный

Камчатнов Павел Рудольфович – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Чугунов Александр Вильмирович – к.м.н., профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Пышкина Людмила Ильинична – д.м.н., профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва