

Ведение пациентов с умеренными когнитивными нарушениями: возможности применения оксида азота

В.А. Парфенов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>, vladimirparfenov@mail.ru

Ю.А. Старчина, <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>, yul-starchina@yandex.ru

В.В. Гринюк, <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>, grinukvladislav@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Когнитивные нарушения (КН) представляют одну из ведущих причин инвалидизации пожилых людей, наиболее часто они вызваны нейродегенеративным (НДЗ) и/или цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ). Умеренные КН (УКН) представляют промежуточное состояние между нормальными когнитивными функциями (КФ) и деменцией, они отмечаются у значительной части людей пожилого возраста. Пациенты с УКН имеют более высокий риск развития деменции, чем в популяции, поэтому профилактика прогрессирования УКН представляет актуальное направление современной неврологии. В настоящее время не найдено лекарственных средств, способных замедлить прогрессирование КН, вызванных ЦВЗ или НДЗ; эффективные при деменции лекарственные средства не дают существенного эффекта на стадии УКН. В профилактике деменции на стадии УКН отмечается важная роль нелекарственных методов (регулярная физическая активность, рациональное питание, умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем) и лекарственных воздействий (антигипертензивная терапия, антитромботическая терапия, статины). В последние годы обсуждается применение оксида азота при ЦВЗ и НДЗ с целью ослабления процессов оксидативного стресса, апоптоза и высвобождения цитокинов. В нашей стране имеется положительный опыт ингаляционного применения оксида азота с помощью аппарата, синтезирующего его из воздуха, при легочных, сердечно-сосудистых заболеваниях и ЦВЗ. В настоящее время изучается эффективность ингаляционного применения оксида азота с помощью аппарата, синтезирующего его из воздуха, у пациентов с УКН вследствие ЦВЗ и НДЗ. Представлено клиническое наблюдение пациентки с УКН, у которой через месяц после ингаляционного применения оксида азота отмечено улучшение КФ по данным нейропсихологического обследования.

Ключевые слова: цереброваскулярное заболевание, нейродегенеративное заболевание, деменция, профилактика деменции, ингаляционное использование оксида азота

Для цитирования: Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Гринюк В.В. Ведение пациентов с умеренными когнитивными нарушениями: возможности применения оксида азота. *Медицинский совет.* 2023;17(10):50–54. <https://doi.org/10.21518/ms2023-208>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with mild cognitive impairment: the possibility of using nitric oxide

Vladimir A. Parfenov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>, vladimirparfenov@mail.ru

Yulia A. Starchina, <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>, yul-starchina@yandex.ru

Vladislav V. Grinyuk, <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>, grinukvladislav@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Cognitive impairment (CI) is one of the leading causes of disability in the elderly, most often caused by neurodegenerative disease (NDD) and/or cerebrovascular disease (CVD). Mild CI (MCI) represents an intermediate state between normal cognitive functions (CF) and dementia and occurs in a significant proportion of the elderly. Patients with MCI have a higher risk of developing dementia than in the general population; therefore, prevention of the progression of MCI is an important area of modern neurology. Currently, no drugs have been found that can slow the progression of CI caused by CVD or NDD; drugs effective for dementia do not have a significant effect at the stage of MCI. In the prevention of dementia at the stage of MCI, an important role is noted for non-drug methods (regular physical activity, rational nutrition, mental activity, smoking cessation and alcohol abuse) and drug interventions (antihypertensive therapy, antithrombotic therapy, statins). In recent years, the use of nitric oxide in CVD and NDD has been discussed in order to attenuate the processes of oxidative stress, the release of cytokines, and the processes of apoptosis. In our country, there is a positive experience of inhaled use of nitric oxide with the help of an apparatus synthesized from the air for pulmonary, cardiovascular diseases and CVD. The effectiveness of inhaled nitric oxide using an apparatus synthesized from air is currently being studied in patients with MCI due to CVD and NDD. A clinical observation of a patient with MCI is presented, in which a month after the inhalation use of nitric oxide, an improvement in CF was noted according to neuropsychological examination.

Keywords: cerebrovascular disease, neurodegenerative disease, dementia, prevention of dementia, nitric oxide, inhaled use of nitric oxide

For citation: Parfenov V.A., Starchina Yu.A., Grinyuk V.V. Management of patients with mild cognitive impairment: the possibility of using nitric oxide. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(10):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-208>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Выраженными когнитивными нарушениями (КН), достигающими степени деменции, страдают около 50 млн человек; к 2030 г. ожидается, что количество больных деменцией достигнет 75 млн человек, а к 2050 г. – 150 млн; наиболее частой причиной КН служат цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и нейродегенеративные заболевания (НДЗ), среди которых преобладает болезнь Альцгеймера (БА) [1]. Ранняя диагностика и лечение КН, вызванных ЦВЗ и (или) НДЗ, расценивается как актуальная проблема современной медицины, потому что КН представляют одну из ведущих причин инвалидизации пожилых людей¹.

Хроническое ЦВЗ, приводящее к КН, часто сочетается с НДЗ; у пациентов с сосудистыми КН почти в $\frac{2}{3}$ случаев отмечаются морфологические проявления НДЗ, а среди пациентов с НДЗ примерно в $\frac{1}{3}$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [2]. Церебральный атеросклероз, оцениваемый по выраженности комплекса интим-медиа сонных артерий и представляющий важнейший фактор риска развития и прогрессирования ЦВЗ, также ассоциируется с повышенным риском развития БА по данным метаанализа [3]. КН представляют основное и наиболее частое проявление хронического ЦВЗ, которое в нашей стране часто определяется как хроническая ишемия головного мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия [4].

УКН представляет промежуточное состояние между нормальными когнитивными функциями (КФ) и деменцией, оно определяется как объективное снижение КФ, которое не оказывает существенного влияния на ежедневную активность пациента [5]. В возрасте 65 лет и старше от 12 до 36% людей имеют УКН, при этом частота УКН существенно нарастает с увеличением возраста [6]. Пациенты с УКН имеют более высокий риск развития деменции, чем в популяции: в течение года в среднем у 10% пациентов с УКН нарастают КН до степени деменции [7]. Однако при длительном наблюдении часть (14–40%) пациентов с УКН не имеет существенного прогрессирования и даже возвращается к нормальным КФ [8]. В настоящее время не доказано, что применение лекарственных средств способно замедлить прогрессирование КН, вызванных ЦВЗ или НДЗ; эффективные при деменции лекарственные средства не дают существенного эффекта при УКН [9, 10]. В настоящее время увели-

чение числа пациентов с КН и прогрессирование КН могут быть связаны с последствиями пандемии коронавирусной инфекции [11].

Важное направление в профилактике развития деменции представляет ранняя диагностика УКН и проведение в группе таких пациентов нелекарственных (регулярная физическая активность, рациональное питание, умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем) и лекарственных воздействий (антигипертензивная терапия, антитромботическая терапия, статины и другие средства в зависимости от показаний) [12, 13]. Регулярная физическая активность, частые и разнообразные, но непродолжительные лечебные упражнения представляют одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования КН [14]. Перспективным представляется поиск новых направлений профилактики деменции у пациентов с УКН [12, 13].

ПРИМЕНЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ишемическое и реперфузионное поражение головного мозга возникает в период ишемического инсульта и хронического ЦВЗ и сопровождается повышением образования свободных радикалов и снижением содержания оксида азота [15]. В такой ситуации применение оксида азота может оказать защитное действие на основе подавления процессов оксидативного стресса, эндотелиальной адгезии лейкоцитов, высвобождения цитокинов и процессов апоптоза [16, 17].

В качестве потенциальной терапии ЦВЗ, ишемического инсульта обсуждается применение оксида азота, способного обеспечить гемодинамическую стабильность, улучшить реперфузию и оказать нейропротективное действие [18]. Нейропротективное действие оксида азота показано в экспериментальной модели субарахноидального кровоизлияния, а также в нескольких экспериментальных моделях ишемического инсульта [19, 20].

В нескольких исследованиях при ишемическом инсульте проводилась оценка эффективности оксида азота на основе применения накожного пластыря с тринитратом глицерина, используемого в качестве его донатора [21–23]. В одном из этих исследований 4011 пациентов, которые имели повышение систолического АД до 140–220 мм рт. ст. в остром периоде ишемического инсульта (48 ч), были рандомизированы на две группы, из которых первая использовала накожный пластырь с 5 мг тринитрата глицерина, вторая его не применяла [22]. Через 90 дней

¹ World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>.

не отмечено достоверного преимущества в группе лечения по модифицированной шкале Рэнкина и другим показателям, однако в подгруппе пациентов, в которой лечение начиналось в первые 6 ч с момента инсульта, отмечено улучшение функционального состояния и снижение частоты смертельных исходов [24]. В группе лечения не зарегистрированы существенные нежелательные явления, что указывает на безопасность применения оксида азота в остром периоде ишемического инсульта. В другом исследовании изучалась эффективность применения накожного пластыря (5 мг тринитрата глицерина) на догоспитальном периоде у 41 пациента [21]. Отмечена безопасность применения оксида азота в остром периоде инсульта, однако не получено достоверного улучшения функционального состояния в группе пациентов, применявших накожный пластырь с тринитратом глицерина. В последующее исследование было рандомизировано 1 149 пациентов в остром периоде (первые 4 ч) ишемического инсульта, которые применяли накожный пластырь с 5 мг тринитрата глицерина или с плацебо [23]. Результаты этого исследования не показали достоверного улучшения восстановления в группе пациентов, применявших пластырь с тринитратом глицерина. В настоящее время проводится исследование, в которое планируется включить 1 400 пациентов в первые 3 ч с момента ишемического инсульта и на догоспитальном этапе применить накожный пластырь с тринитратом глицерина или плацебо [25].

Оксид азота может быть использован в клинической практике не только путем накожного пластыря с тринитратом глицерина, но ингаляционным методом [26]. Имеется положительный опыт применения ингаляционного оксида азота при инфаркте миокарда [27]. Однако в многоцентровом рандомизированном исследовании не получено достоверного преимущества ингаляционного применения оксида азота при инфаркте миокарда [28]. В экспериментальной модели ишемического инсульта показано, что ингаляционное применение оксида азота уменьшает объем инфаркта и улучшает функциональное состояние, вызывая расширение артериол и венул в области ишемической полутени [29].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА (АППАРАТ «ТИАНОКС»)

Применение оксида азота при ЦВЗ имеет достаточные патогенетические обоснования [30]. В период с 1997 г. по настоящее время пациенты различного профиля (заболевания легких и сердца, диабетическая полиневропатия, спортивная медицина) получили ингаляции оксидом азота с помощью аппарата «ТИАНОКС», который способен синтезировать оксид азота из окружающего воздуха, при этом отмечены положительный эффект и хорошая переносимость [31].

В настоящее время в Клинике нервных болезней (КНБ) Сеченовского университета проводится изучение эффективности применения ингаляционного оксида азота (аппарат «ТИАНОКС») при УКН, вызванных ЦВЗ

или НДЗ головного мозга (утверждено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета). Пациенты с УКН в комплексной терапии получают ежедневные ингаляции оксида азота в течение 30 мин на аппарате «ТИАНОКС». Отмечены хорошая переносимость ингаляций, субъективное улучшение состояния, при этом наблюдается улучшение показателей КФ по данным нейропсихологического обследования, что отражает следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Т., 70 лет, находилась в КНБ с 24.04.2023 г. по 04.05.2023 г. с синдромом УКН на фоне ЦВЗ и возможного НДЗ. Пациентку беспокоили снижение концентрации внимания и нарушения памяти в течение последних 3 лет. Пациентка забывает, куда положила вещи, отмечает трудности в подборе слов, однако при этом нет существенных нарушений социальной и бытовой активности. Артериальная гипертензия в течение последних 30 лет, принимает регулярно антигипертензивные средства (в настоящее время бисопролол 5 мг, телмиста 80 мг), поддерживает АД на уровне 130–150/80–90 мм рт. ст.

При обследовании в КНБ отмечено, что рост пациентки 157 см, вес 62 кг, индекс массы тела 25,15 кг/м². АД 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 65 уд/мин.

При нейропсихологическом обследовании отмечено, что пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности. Критика к своему состоянию сохранена. Имеются легкие модально-неспецифические нарушения памяти в виде повышенной тормозимости следа памяти интерференцией. Введение стратегии запоминания и подсказок улучшает память. Тест 12 слов: непосредственное воспроизведение – 8 + 3 с подсказкой (11), отсроченное – 7 + 2 с подсказкой (9). Умеренно снижена речевая активность: в пробе на литеральные ассоциации 12 слов, категориальные 13 слов. Номинативная функция речи не нарушена. Праксис: умеренные трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис, умеренные импульсивные ошибки в рисунке. Гнозис не нарушен. Управляющие функции нарушены в умеренной степени как в результате снижения интеллектуальной гибкости, так и вследствие недостаточности когнитивного контроля. Монреальский когнитивный тест 21 из 30 баллов. Тест на выявление лобной дисфункции 15 из 18 баллов. Тест символно-цифрового сочетания 25 баллов. Повторение цифр 30 баллов в прямом порядке, 10 баллов в обратном. Мюнстербергский тест 8 слов (снижение концентрации внимания).

При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (9 баллов), имеются субклиническая депрессия по госпитальной шкале тревоги и депрессии, выраженная личностная тревога по шкале Спилбергера (53 балла) и низкая ситуационная тревога (20 баллов). У пациентки нет признаков нарушения сна (индекс тяжести инсомнии 6 баллов).

В общем анализе и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не выявлено существенных изменений. ЭКГ: синусовый ритм, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Диффузное нарушение процесса реполяризации.

МРТ головного мозга (3 Тесла) от 28.04.2023 г.: определяются очаги в субкортикальных и глубоких отделах белого вещества и лейкоареоз в перивентрикулярных отделах, боковые желудочки не расширены, продольная складчатость головок гиппокампов билатерально сглажена, отмечается расширение периваскулярных пространств как в области подкорковых ядер, так и в конвексальных отделах. Таким образом, имеются признаки церебральной микроангиопатии (I стадия по шкале Фазекас) и атрофии головного мозга.

Дуплексное сканирование артерий: комплекс интимомедиа общих сонных артерий не утолщен (0,9 мм), интима ровная, дифференцировка на слои сохранена, атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов магистральных артерий головы (стеноз в бифуркации слева до 20%, справа 25%), S-образная извитость с перегибами обеих внутренних сонных артерий.

В условиях КНБ в дополнение к принимаемым лекарственным средствам (биспролол 5 мг, телмиста 80 мг, велаксин 75 мг и др.) пациентка прошла 7 сеансов ингаляций на аппарате «ТИАНОКС» (первый, пробный 20 мин, остальные по 30 мин). Сеансы переносила хорошо, отмечала расслабляющий, седативный эффект процедуры, ощущение легкости в голове.

Через месяц после окончания курса лечения оценены нейродинамические показатели, при этом отмечена положительная динамика КФ: тест символично-цифрового сочетания 30 баллов (+5 баллов), повторение цифр 37 + 10

(+7 в прямом порядке, в обратном без изменений), Мюнстербергский тест 15 слов (+7 слов). Пациентка положительно оценила результаты курсового лечения. Таким образом, у пациентки 70 лет с УКН на фоне ЦВЗ и возможного НДЗ отмечено существенное улучшение КФ после курса ингаляции оксида азота на аппарате «ТИАНОКС».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УКН представляет объективное снижение КФ, которое не оказывает существенное влияние на ежедневную активность пациента и встречается у значительной части людей в возрасте старше 65 лет. Пациенты с УКН имеют высокий риск развития деменции, поэтому необходимо ее предупреждение. В профилактике деменции на стадии УКН важная роль отводится регулярной физической активности, рациональному питанию, умственной активности, отказу от курения и злоупотребления алкоголем, а также лекарственной терапии артериальной гипертензии и других основных заболеваний. В нашей стране имеется положительный опыт ингаляционного применения оксида азота с помощью аппарата «ТИАНОКС» при сердечно-сосудистых и ЦВЗ. Собственный опыт показывает возможность улучшения КФ у пациентов с УКН через месяц после ингаляционного применения оксида азота.



Поступила / Received 22.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

Список литературы / References

1. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):321–387. Available at: <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>.
2. 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>.
3. Xie B, Shi X, Xing Y, Tang Y. Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(4):e01601. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177569>.
4. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.
Kulesh A.A., Emelin A.Yu., Bogolepova A.N., Doronina O.B., Zakharov V.V., Kolokolov O.V. et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.
5. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., Getchius T.S.D., Ganguli M., Gloss D. et al. Practice Guideline Update Summary: Mild Cognitive Impairment. *Neurology*. 2018;90(3):126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>.
6. Overton M., Pihlgård M., Elmståhl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement. Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):219–232. <https://doi.org/10.1159/000499763>.
7. Etgen T., Sander D., Bickel H., Förstl H. Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Importance of Modifiable Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(44):743–750. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0743>.
8. Manly JJ, Tang M.X., Schupf N., Stern Y., Vonsattel J.P., Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008;63(4):494–506. <https://doi.org/10.1002/ana.21326>.
9. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):Cd001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>.
10. Battle C.E., Abdul-Rahim A.H., Shenkin S.D., Hewitt J., Quinn T.J. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):Cd013306. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013306.pub2>.
11. Парфенов В.А., Кулеш А.А. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-4-11>.
Parfenov V.A., Kulesh A.A. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-4-11>.
12. Hafdi M., Hoevenaer-Blom M.P., Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD013572. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013572.pub2>.
13. Chang Wong E., Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):750–780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>.
14. Yang J., Dong Y., Yan S., Yi L., Qiu J. Which Specific Exercise Models Are Most Effective on Global Cognition in Patients with Cognitive Impairment? A Network Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):2790. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042790>.
15. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: A literature review. *Brain Circ*. 2020;6(4):248–253. https://doi.org/10.4103/bc.bc_69_20.
16. Phillips L., Toledo A.H., Lopez-Nebolina F., Anaya-Prado R., Toledo-Pereyra L.H. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg*. 2009;22(1):46–55. <https://doi.org/10.1080/08941930802709470>.
17. Wieronska J.M., Cieslik P., Kalinowski L. Nitric Oxide Dependent Pathways as Critical Factors in the Consequences and Recovery after Brain Ischemic Hypoxia. *Biomolecules*. 2021;11(8):1097. <https://doi.org/10.3390/biom11081097>.
18. Wang P.G., Xian M., Tang X., Wu X., Wen Z., Cai T. et al. Nitric oxide donors: Chemical activities and biological applications. *Chem Rev*. 2002;102(4):1091–1134. <https://doi.org/10.1021/cr000040l>.
19. Sheng H., Reynolds J.D., Auten R.L., Demchenko I.T., Piantadosi C.A., Stamler J.S., Warner D.S. Pharmacologically augmented S-nitrosylated hemoglobin improves recovery from murine subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(2):471–476. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600569>.

20. Chen Z.Q., Mou R.T., Feng D.X., Wang Z., Chen G. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res.* 2017;7(3):194–203. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215750>.
21. Ankolekar S., Fuller M., Cross I., Renton C., Cox P., Sprigg N. et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: The rapid intervention with glyceryl trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke.* 2013;44(11):3120–3128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001301>.
22. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): A partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9968):617–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61121-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61121-1).
23. RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): An ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10175):1009–1020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30194-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30194-1).
24. Woodhouse L., Scutt P., Krishnan K., Berge E., Gommans J., Ntaios G. et al. Effect of hyperacute administration (within 6 hours) of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on outcome after stroke: Subgroup analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) Trial. *Stroke.* 2015;46(11):3194–3201. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009647>.
25. van den Berg S.A., Dippel D.W., Hofmeijer J., Fransen P.S., Caminada K., Siegers A. et al. Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch (MR ASAP): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2019;20(1):383. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3419-z>.
26. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D.Jr., Zapol W.M. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res.* 2007;75(2):339–348. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.014>.
27. Inglessis I., Shin J.T., Lepore J.J., Palacios I.F., Zapol W.M., Bloch K.D. et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):793–798. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.047>.
28. Janssens S.P., Bogaert J., Zalewski J., Toth A., Adriaenssens T., Belmans A. et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): A multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2018;39(29):2717–2725. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy232>.
29. Terpolilli N.A., Moskowitz M.A., Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(7):1332–1346. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.12>.
30. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):131–135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101131-135>.
31. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):131–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101131-135>.
31. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И., Афанасьева К.Ю., Курскова Е.С., Этин В.Л. и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. *Трансляционная медицина.* 2021;8(1):38–50. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50>.
31. Бутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И., Афанасьева К.Ю., Курскова Е.С., Этин В.Л. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translational Medicine.* 2021;8(1):38–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50>.

Информация об авторах:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, врач-невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; vladimirparfenov@mail.ru

Старчина Юлия Александровна, к.м.н., врач-невролог, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; yul-starchina@yandex.ru

Гринюк Владислав Владимирович, к.м.н., врач-невролог, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; grinukvladislav@gmail.com

Information about authors:

Vladimir A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Neurologist, Head of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; vladimirparfenov@mail.ru

Yulia A. Starchina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Teaching Assistant of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; yul-starchina@yandex.ru

Vladislav V. Grinyuk, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Teaching Assistant of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; grinukvladislav@gmail.com