

# Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях:

## поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения?

### Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения

М.А. Пирадов, М.М. Танамян, М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*В статье представлен критический обзор основных нейропротекторных препаратов (пирацетам, цитофлавин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, холина альфосцерат, кортексин, церебролизин, цитиколин, актовегин), применяемых в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга, с позиций доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, нейропротекция, доказательная медицина.

В первом номере журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» за 2015 г. [23] нами был опубликован обзор, посвященный анализу эффективности современных нейропротекторных препаратов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК). Вместе с тем не менее социально значимыми являются и их последствия, а также хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В первом случае это обусловлено развитием стойкой инвалидизации с потерей трудоспособности у выживших после острого периода инсульта пациентов, а во втором — прогрессирующим развитием когнитивных и двигательных нарушений, а также значительным снижением качества жизни пациентов. Значение хронических ЦВЗ как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают, с одной стороны, с улучшением оказания помощи пациентам в остром периоде инсульта, а также с постарением населения и увеличением в популяции числа лиц с факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [26, 31], основным среди которых является артериальная гипертензия (АГ). По данным на 2007 г., этот диагноз в России имеет 28,6 млн чел., гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) страдает 4,3 млн (распространенность ДЭ — 3%) [11]. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение их прогрессирования и улучшение качества жизни таких пациентов — одни из важнейших задач современной ангионеврологии.

Термин «Дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен еще в конце 1950-х гг. сотрудниками Института неврологии АМН Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для

обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения ткани мозга. В последние годы в литературе идет активная дискуссия о целесообразности применения этого термина, прежде всего в связи с его отсутствием в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). ДЭ — группа хронических сосудистых заболеваний головного мозга, развивающихся вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в т.ч. и «немых» инфарктов головного мозга), а также медленного прогрессирующего ухудшения кровоснабжения ткани мозга. В МКБ-10 данные состояния классифицируются в рубриках I67.2 («Церебральный атеросклероз»), I67.3 («Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия»), I67.8 («Другие уточненные поражения сосудов головного мозга»), а также I69.4 («Последствия инфаркта мозга»).

Диагноз ДЭ устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, АГ и др.) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с субъективными и общемозговыми симптомами (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта). В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью. Прогрессирование неврологических и психических расстройств может быть вызвано устойчивой и длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с клинической симптоматикой (в виде острых нарушений мозгового кровообращения) или субклиниче-

ски. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [6, 12].

Терапия пациентов с ДЭ складывается из профилактики инсульта, а также препаратов, направленных на улучшение качества жизни пациентов. Учитывая, что основную часть больных с ДЭ составляют люди пожилого и старческого возраста, очевидна необходимость адекватной терапии сопутствующих соматических заболеваний, течение которых существенно влияет на нервно-психический статус. Лечение атеросклероза, АГ, сопутствующих соматических заболеваний должно проводиться совместно с соответствующими специалистами и включать назначение антиагрегантов (у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, при атеросклерозе с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий), непрямых антикоагулянтов (у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт вследствие мерцательной аритмии, в ряде случаев при коагулопатии), гипотензивных препаратов, статинов и др. Указанные препараты назначаются прежде всего с целью первичной или вторичной профилактики ишемических НМК. Обоснованность их использования доказана результатами ряда многоцентровых международных плацебо-контролируемых исследований, а также нашла отражение в европейских [51] и североамериканских [55, 57] рекомендациях по профилактике инсульта. Очевидно, что адекватная профилактика ишемических НМК у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) не только улучшает прогноз жизни больных. Большинство препаратов, назначаемых с целью профилактики инсульта, уменьшая риск развития инфарктов (в т.ч. немых или повторных) головного мозга, оказывают положительное влияние на клинические проявления хронических ЦВЗ, в частности способствуя уменьшению прогрессирования когнитивных и экстрапирамидных расстройств.

Особое место в лечении хронических ЦВЗ занимают нейропротекторные препараты. Как известно, под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [48]. Прогрессирующее течение АГ, атеросклероза, особенно у пациентов, перенесших НМК, сопряжено с такого рода процессами, вследствие чего применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрорегенеративными эффектами патогенетически обоснованно при хронических ЦВЗ.

Вместе с тем, как и у пациентов с острыми НМК, существует ряд спорных моментов в отношении доказательной базы назначения данной категории лекарственных средств. С одной стороны, это связано с отсутствием адекватных экспериментальных моделей хронической ишемии головного мозга, воспроизводимых у пациентов с ДЭ. С другой стороны, определенные сложности при разработке клинических исследований нейропротекторных препаратов у пациентов с хроническими ЦВЗ связаны с отсутствием адекватных неврологических шкал и опросников, отражающих степень выраженности неврологической симптоматики (за исключением ряда валидизированных шкал оценки когнитивных нарушений, таких как MoCA-тест, шкала ADAS-Cog и др.). Более того, у значи-

тельной категории пациентов с ДЭ в клинической картине заболевания превалирует субъективная симптоматика, количественная оценка которой также является весьма необъективной (даже при использовании визуальных аналоговых шкал и опросников качества жизни). Тем не менее данная группа лекарственных средств является одной из самых широко назначаемых в реальной клинической практике. Ниже представлен короткий критический обзор наиболее часто используемых препаратов для лечения хронических ЦВЗ, обладающих нейропротективным действием.

### Пирацетам

Обоснованность применения пирацетама при хронической ишемии головного мозга определяется его активным участием в нейрометаболических процессах за счет улучшения утилизации глюкозы и кислорода, и, как следствие, нейротропными и нейропротективными эффектами.

В одном из плацебо-контролируемых клинических исследований, включавшем 109 пациентов с хроническими ЦВЗ с выраженностью симптомов легкой или средней степени, было показано достоверное улучшение в группе пациентов, получавших пирацетам, только лишь по одному из 19 психологических тестов, выбранных для оценки эффекта применения препарата. Данный результат, по мнению авторов, не является подтверждением эффективности терапии пирацетамом [4]. С другой стороны, в ходе проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования 130 пациентов, не менее 2 лет страдающих психоорганическим синдромом в рамках деменций различного типа, в течение 3 мес принимали пирацетам в дозе 4800 мг/сут. Отмечено статистически значимое улучшение на 50% и выше ( $p < 0,001$ ) при оценке когнитивных функций и качества жизни пациентов в группе пациентов, получавших терапию пирацетамом по сравнению с группой плацебо. Степень эффективности препарата не различалась в диагностических подгруппах у больных с сенильной деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией [52].

В открытом многоцентровом исследовании, включившем более 5000 пациентов с хроническими ЦВЗ, пирацетам назначался в дозе 1200 мг/сут в течение 4 нед. Улучшения состояния отмечено у 88% пациентов, при этом наибольший положительный эффект пирацетама отмечен в отношении координации движений, эмоционально-волевой, психической сферы и внимания. Показана хорошая переносимость препарата пациентами [36].

В недавно завершившемся российском мультицентровом исследовании «ФУЭТЕ» было обследовано 189 пациентов с наличием легких и умеренных когнитивных расстройств на фоне артериальной гипертензии или церебрального атеросклероза. В зависимости от вида применяемого лечения все пациенты были разделены на 4 терапевтические группы, получающие проноран, пирацетам, стандартизованный экстракт гинкго билоба, винпоцетин, соответственно в стандартных дозировках в течение 3 мес. На фоне лечения во всех терапевтических группах была отмечена достоверная положительная динамика в виде улучшения показателя опросника Мак-Нейра и среднего показателя MoCA-теста, однако статистически значимого преимущества препарата пирацетам в динамике когнитивных функций пациентов показано не было [41].

## Цитофлавин

Отечественный комплексный препарат цитофлавин является многокомпонентным энергокорректором. В состав цитофлавина входят два метаболита (янтарная кислота и инозин) и два кофермента-витамина – рибофлавин-мононуклеотид (витамин В2) и никотинамид (витамин РР). Компоненты препарата оказывают взаимопотенцирующие метаболитное и энергокорректирующее действие, активируют сукцинатгидразное окисление, увеличивают содержание ГАМК в головном мозге, ингибируют реакции окислительного стресса. Все это в конечном итоге приводит к оптимизации цикла трикарбоновых кислот, способствуя быстрому ресинтезу АТФ и предотвращая прогрессирование постишемического энергодефицита [14].

Эффективность и безопасность препарата были продемонстрированы в нескольких многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях у больных с инсультом и его последствиями [25, 38], а также была показана его эффективность в качестве нейропротектора при кардиохирургических вмешательствах [30].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 7 клинических базах Российской Федерации, изучалась эффективность цитофлавина у 300 пациентов с ДЭ II стадии. Препарат вводился 1 раз в сут в/в капельно по 10,0 мл на 400 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 дней на фоне базисной (антиагрегантной, антигипертензивной) терапии. Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов по формализованным клиническим шкалам, проводилось нейропсихологическое исследование, изучались когнитивные вызванные потенциалы Р300. По завершении исследования для оценки уровня плацебо-эффекта врач и пациент независимо выносили общую субъективную оценку эффективности терапии. По субъективной оценке пациентов улучшение отмечалось у 22% больных, эффективность терапии цитофлавином – у 76% пациентов. Через двадцать дней после окончания курса лечения в группе, получавшей цитофлавин, клинический эффект сохранился у 79% пациентов, а в группе плацебо – только у 12%. При анализе клинических данных отмечено, что наиболее заметный лечебный эффект цитофлавина по сравнению с плацебо наблюдался в отношении таких проявлений цереброваскулярной недостаточности, как астенический, цефалгический и кохлеовестибулярный синдромы. На фоне терапии цитофлавином зафиксирована положительная динамика показателей шкалы двигательной активности Тиннети, что свидетельствует о достоверном улучшении функции поддержания равновесия и ходьбы. Положительные эффекты препарата – когнитивно-мнестические функции – были объективизированы при анализе результатов вызванных потенциалов Р300, а также нейропсихологического обследования [37].

Схожее по дизайну многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование З.А. Суслиной и соавт. (2011), включавшее 600 пациентов с ХИМ I, II и III стадий, ставило целью оценить эффективность пероральной терапии цитофлавином у пациентов с ХЦВЗ. В ходе исследования цитофлавин и плацебо применялись по 2 таблетки 2 раза в сут в течение 25 дней на фоне базисной (антиагрегантной, антигипертензивной) терапии. Длительность наблюдения составила 60 сут. Было продемонстрировано, что на фоне приема цитофлавина у больных снижа-

ется выраженность основных жалоб, улучшаются функции поддержания равновесия и ходьбы, уменьшается выраженность как астенического, так и невротического синдромов, улучшаются когнитивные функции. Препарат позитивно влиял на качество сна и все аспекты качества жизни пациентов [32].

## 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. Действие препарата заключается в антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий. Антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действия препарата обуславливают его широкое применение у пациентов с хроническими ЦВЗ.

В ряде клинических исследований, проводимых сотрудниками различных неврологических школ на базе российских центров, был показан положительный эффект терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) пациентов с ХИМ. На фоне применения препарата было продемонстрировано уменьшение выраженности как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики. Наилучший эффект достигнут в психоэмоциональной сфере больных, где следует отметить его дополнительные антидепрессивный и анксиолитический эффекты, и лечения кохлеовестибулярных нарушений.

Так, в клиническом исследовании И.Н. Смирновой и соавт. (2006) [27], включавшем пациентов с хроническими НМК, было показано, что применение ЭМГПС приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, аффективных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений. В ходе работы была установлена зависимость клинической эффективности препарата от исходного состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Максимальный терапевтический эффект ЭМГПС наблюдался у больных с изначально повышенным содержанием продуктов ПОЛ и истощенной антиоксидантной защитой, что свидетельствует, с одной стороны, о большой роли окислительного стресса в патогенезе хронических ЦВЗ, а также о том, что биохимической основой терапевтического действия ЭМГПС является его антиоксидантная активность.

В проспективном сравнительном исследовании С.Н. Янишевского (2006) эффективность препарата оценивалась у 142 пациентов 48–80 лет с клиническими проявлениями ХИМ на фоне атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. ЭМГПС назначался дополнительно к базисной терапии в дозе 200 мг/сут в течение первой недели, затем по 500 мг/сут внутрь в течение 7 недель. На фоне

терапии значительно сократились проявления, связанные с недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, головная боль, вегетативные и психоэмоциональные нарушения, также отмечались снижение уровня раздражительности и повышение работоспособности, увеличение способности к концентрации внимания и улучшение памяти по данным нейропсихологического тестирования пациентов. При анализе динамики неврологических симптомов достоверной динамики за период лечения получено не было. Максимальный эффект отмечался у больных с ДЭ I стадии [40].

Исследование М.М. Танамян и соавт. (2010) [35] было посвящено изучению эффективности ЭМГПС у больных с хронической цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома (МС). В задачи исследования наряду с оценкой общеклинического статуса и неврологической симптоматики входило определение динамики показателей инсулинорезистентности, а также состояния эндотелия сосудистой стенки, в т.ч. с определением ее атромбогенных возможностей на фоне лечения препаратом. В исследование были включены 40 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, страдающих ДЭ I–II стадий или имеющих последствия острого НМК ишемического характера с легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматикой на фоне МС с нарушениями углеводного обмена. Пациентам назначался ЭМГПС в дозе 500 мг в сут в/в капельно в течение 14 дней с последующим пероральным приемом 375 мг в сут в течение 3 мес. Всем пациентам проводилась базисная терапия с коррекцией факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом вазоактивные, ноотропные, психотропные препараты не назначались. Было продемонстрировано, что применение ЭМГПС сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся проявлений хронических ЦВЗ (прежде всего, цефалгического синдрома и головокружения). Представляют также интерес полученные новые данные, свидетельствующие о том, что применение ЭМГПС в терапии сопутствующего МС способствует уменьшению таких его основных проявлений, как инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия и гипергликемия.

Исследование, проведенное Т.В. Дроздовой и соавт. (2012), включавшее 107 пациентов дневного стационара с ДЭ I–II стадий, показало статистически значимое уменьшение выраженности жалоб на снижение внимания, невротические и астенические проявления, улучшение когнитивных функций, оценивавшихся на основе тестирования по нейропсихологическим шкалам [9].

Положительное влияние ЭМГПС на когнитивные функции у пациентов с хроническими ЦВЗ подтверждается данными И.В. Дамулина (2011): терапия ЭМГПС больных с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) преимущественно сосудистого генеза сопровождается уменьшением выраженности когнитивных и мнестических нарушений, отвлекаемости, нарушений внимания, а также зрительно-моторных расстройств [7].

Эффективность и безопасность применения ЭМГПС и его влияние на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус и качество жизни у пациентов с ХИМ оценивалось в открытом сравнительном исследовании Е.И. Чукановой и соавт. (2015) [39]. Авторами наблюдались 45 пациентов с ХИМ, получавших ЭМГПС в

дозе 500 мг в/в капельно в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг в течение 60 дней. Группу сравнения составили 30 больных с ХИМ. Пациентам обеих групп также назначалась базисная терапия, направленная на адекватную коррекцию сосудистых факторов риска. По окончании исследования у пациентов основной группы в сопоставлении с группой сравнения достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности, нормализовался показатель оценки качества жизни (по шкале SF–36), а также отмечалось достоверное улучшение средних показателей оценки когнитивных функций по опроснику MMSE.

### Холина альфосцерат

В настоящее время холина альфосцерат представляется одним из перспективных препаратов для коррекции когнитивных нарушений при дегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях, поскольку нарушение холинергической нейротрансмиссии является ключевым в патогенезе когнитивных расстройств. Нейропротективное действие препарата обусловлено увеличением синтеза ацетилхолина и участием в синтезе фосфатидилхолина.

Эффективность холина альфосцерата при лечении больных с мягкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа доказана рядом международных исследований [57, 58]. Длительный прием препарата не только уменьшает выраженность когнитивных расстройств, но и несколько замедляет прогрессирование заболевания. Эффективность и безопасность применения холина альфосцерата изучена на более чем 1500 больных с ЦВЗ, как с острыми нарушениями мозгового кровообращения [16, 19], так и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга [2, 18, 28]. Положительный эффект холина альфосцерата у больных хроническими ЦВЗ с когнитивными нарушениями, по-видимому, связан с тем, что при этих заболеваниях также страдают холинергические структуры мозга, имеющие отношение к памяти. Кроме того, у определенной части больных ХИМ наряду с сосудистыми изменениями наблюдается атрофический процесс, т.е. имеется смешанная (сосудистая и атрофическая) деменция, дифференциальная диагностика которой представляет большие трудности. Смешанная деменция (встречающаяся, по данным морфологических исследований, в 15–20% всех случаев деменции) представляет собой картину сосудистого поражения головного мозга, сочетающуюся с характерными для болезни Альцгеймера изменениями (сенильные бляшки, нейрофибриллярные клубки). При подозрении на наличие смешанной (сосудистой и атрофической) деменции назначение холина альфосцерата особенно целесообразно [44].

В исследовании А.С. Калыкова и соавт. вошло 52 больных с хроническими ЦВЗ (26 больных с гипертонической ангиоэнцефалопатией, 15 больных с атеросклеротической ангиоэнцефалопатией, 11 больных со смешанной сосудистой и атрофической деменцией). В соответствии с тяжестью выявляемых когнитивных нарушений больные были практически равномерно распределены на две подгруппы: пациенты с умеренной степенью когнитивных нарушений и больные с более выраженным когнитивным дефектом (легкая деменция). Лечение холина альфосцератом проводилось на фоне стандартной патогенетической терапии (гипотензивные средства, антиагреганты) в течение 3–6 мес в дозе 1200 мг в день. На фоне проведенной терапии состоя-

ние когнитивных функций, оцениваемое по совокупности нейропсихологических тестов, достоверно улучшилось у 37 (71,2%) больных, в т.ч. значительное улучшение отмечено у 25 пациентов, умеренное — у 12 больных [13].

В одном из недавних исследований, включавшем 120 пациентов с легкой или умеренной сосудистой деменцией, сравнивалась эффективность холина альфосцерата и цитиколина, принимаемых в эквивалентных дозировках. В обеих группах было продемонстрировано улучшение когнитивных функций, а также хорошая переносимость препаратов. Однако по некоторым показателям когнитивных функций было отмечено преимущество холина альфосцерата [21].

В настоящее время проводится двойное слепое многоцентровое клиническое исследование ASCOMALVA, целью которого является оценка эффективности комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с действием монотерапии донепезилом у пациентов с сочетанием болезни Альцгеймера и ЦВЗ. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о том, что у данной категории пациентов комбинация холина альфосцерата и донепезила лучше влияет на когнитивные функции и показатели ежедневной активности [61].

### **Кортексин**

Кортексин получают из коры головного мозга крупного рогатого скота. Препарат содержит комплекс низкомолекулярных пептидов, обладающих тканеспецифическим действием на кору головного мозга. Механизм его действия связан с регуляцией соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот, уровнем серотонина и дофамина. Кроме того, препарат обладает ГАМК-ергическим действием. Кортексин оказывает ноотропное, нейропротективное, антиоксидантное и противосудорожное действие.

Безопасность применения кортексина, а также улучшение степени функционального восстановления через 2 мес после полушарного ишемического инсульта было продемонстрировано Л.В. Стаховской и соавт. (2012) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании «Эскорт».

В двух рандомизированных несравнительных исследованиях, включавших 120 и 273 пациента соответственно с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга при наличии синдрома умеренных когнитивных расстройств, показано улучшение когнитивных, двигательных и чувствительных функций, координации движений у большинства больных. Эффективность воздействия препарата на когнитивные функции пациентов оценивалась на основе анализа показателей выполнения нейропсихологических тестов и была связана с улучшением нейродинамических и регуляторных когнитивных функций, зрительно-пространственных функций и сенсомоторных реакций. Данные эффекты объясняются повышением функциональных связей на фоне терапии кортексином между лобными и теменными отделами коры больших полушарий и корково-подкорковых взаимосвязей. Положительный эффект препарата также был отмечен при оценке психических функций по шкале MMSE, динамики астенического синдрома и соматовегетативных и эмоциональных проявлений, повседневной жизнедеятельной активности согласно индексу Бартела [1].

Описанные выше механизмы положительного влияния кортексина на когнитивные функции подтверждаются исследованием коллектива Научного центра неврологии с использованием клинико-нейровизуализационных сопоставлений с применением функциональной МРТ [33].

В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в РМАПО, было включено 60 пациентов с ДЭ I–II стадий, страдающих легкими когнитивными расстройствами или деменцией легкой степени. Пациенты группы исследования в течение 10 дней в/м получали кортексин в дозе 10 мг. На фоне терапии кортексином получено достоверное улучшение поструральной устойчивости, улучшение по шкале общего клинического впечатления, когнитивных и зрительно-пространственных функций. Также отмечено положительное влияние препарата на психоэмоциональную сферу и ночной сон пациентов. В группе пациентов, получавших кортексин, отмечено достоверное улучшение качества жизни, оцениваемое по шкале EuroQoL через 1 мес после окончания введения препарата. Кроме того, данное исследование продемонстрировало безопасность применения данного препарата [15].

По результатам всероссийского скрининга эффективности применения кортексина "КАРКаДЭ" у 50 тыс. пациентов с ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза, получавших препарат в дозе 10 мг/сут в течение 10 дней, был показан полный регресс очаговой неврологической симптоматики, улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологических тестирований, нормализовалось эмоциональное состояние больных и снизился уровень депрессии [17].

### **Церебролизин**

Смесь низкомолекулярных биологически активных нейропептидов и аминокислот, составляющих препарат, оказывает преимущественно нейротрофическое, нейрогенеративное и нейропротекторное действие. В эксперименте показано NGF-подобное действие церебролизина, увеличение числа дендритов, образование новых синапсов, а также продемонстрировано предотвращение свободнорадикальных процессов, лактатацидоза, повышение эффективности аэробного энергетического метаболизма головного мозга и ряд других воздействий на элементы ишемического каскада [60]. Церебролизин зарегистрирован в ряде стран для лечения болезни Альцгеймера. Указанные факты свидетельствуют о патогенетической обоснованности назначения препарата пациентам с хронической ишемией мозга.

В 2001 г. исследование, проведенное в Научном центре неврологии, показало положительную динамику в концентрации внимания, памяти и мышления у пациентов, принимавших церебролизин в дозе 15 мл/сут в течение 28 дней, и сохранение изменений когнитивного статуса в течение года [3].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании А.В. Guekht et al., проведенном на 242 пациентах с диагнозом сосудистой деменции, было продемонстрировано значимое улучшение в когнитивной и эмоционально-волевой сферах на фоне приема церебролизина в дозе 20 мл/сут (в течение 4 нед с повторным курсом через 2 мес) у пациентов, страдающих сосудистой деменцией легкой или умеренной степени тяжести. Эти положительные эффекты наблюдали на протяжении не менее 6 мес [49].

## Цитиколин

Цитиколин (цераксон) представляет собой мононуклеотид (цитидин-5'-дифосфохолин), состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. В условиях острой и хронической ишемии реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина за счет восстановления активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы  $\text{A}_2$  и участия в синтезе фосфатидилхолина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани, а также способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности [43]. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина является возможность положительного влияния препарата на церебральный кровоток [22]. Цитиколин является одним из самых «доказанных» нейропротекторов у пациентов в остром периоде инсульта [8]; вместе с тем перечисленные эффекты препарата делают обоснованным его применение у пациентов с хроническими ЦВЗ.

Первые исследования цитиколина, проведенные в конце XX в., касались пациентов с сосудистой деменцией. Так, R. Lozano et al. (1986) наблюдали 2067 пожилых пациентов, находившихся на лечении в отделениях гериатрической психиатрии, и выявили положительное влияние двухмесячного курса терапии цитиколином на выраженность нейропсихологических симптомов [56]. В исследовании V. Chandra (1992), посвященном оценке эффективности препарата у 146 пациентов с сосудистой деменцией, было продемонстрировано, что терапия цитиколином в дозе 750 мг в сут в/в в течение 2 мес приводила к достоверному улучшению показателей когнитивных функций (оценке по шкале MMSE) по сравнению с плацебо. Более того, эффект от терапии сохранялся через 10 мес после окончания курса лечения [45].

В 2005 г. был опубликован Кокрановский обзор эффективности цитиколина в терапии когнитивных и поведенческих нарушений, обусловленных хронической цереброваскулярной недостаточностью, у пожилых пациентов [47]. В обзор вошли результаты 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1336 пациентов. Средняя доза цитиколина в указанных исследованиях составила 1000 мг/сут, продолжительность лечения – 3 мес. Эффективность лечения оценивалась по тестам на показатели памяти, внимания, поведения. В обзоре продемонстрировано позитивное влияние цитиколина на поведенческие нарушения, а также улучшение памяти. Единственным существенным ограничением данного обзора являлась небольшая продолжительность включенных в него клинических исследований.

В последующие годы исследователи сосредоточились на изучении эффективности препарата у пациентов с УКР и постинсультными когнитивными нарушениями. Так, по данным М.В. Путиловой (2009), уже на начальных этапах проявлений когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ применение цитиколина (в дозировке 1000 мг в/м или в/в в течение 10 сут с последующим пероральным приемом в виде раствора для приема внутрь в течение 3 мес) способствует регрессу данных нарушений. Кроме того, препарат положительно влияет на сопутствующие эмоционально-аффективные и поведенческие расстройства в этой группе больных [24].

В 2013 г. опубликованы результаты двух контролируемых исследований, оценивающих влияние препарата на когнитивные функции у пациентов с хроническими ЦВЗ. В плацебо-контролируемом исследовании L. Alvarez-Sabin et al. (2013) приняло участие 347 пожилых пациентов (средний возраст  $67,2 \pm 11,3$  лет), перенесших инсульт и имевших когнитивные нарушения. В группе активного лечения (172 пациента) цитиколин назначался в дозе 2000 мг/сут *per os* в течение 6 мес, далее по 1000 мг/сут еще 6 мес. Критериями эффективности лечения являлись результаты нейропсихологического обследования (батарея тестов на память, внимание, исполнительные (регуляторные) функции, ориентацию во времени), а также оценка клинических исходов по модифицированной шкале Рэнкина через 6 и 12 мес после начала лечения. На фоне длительной терапии цитиколином отмечалось замедление прогрессирования когнитивных расстройств и лучшее функциональное восстановление (по сравнению с плацебо) за счет улучшения внимания, регуляторных функций и ориентации во времени [42].

Исследование IDEALE было посвящено оценке эффективности цитиколина в длительной терапии сосудистых УКР у пожилых пациентов. 349 пациентам с умеренными когнитивными расстройствами преимущественно сосудистого генеза назначался цитиколин (265 больных) в дозе 1000 мг/сут *per os* в течение 9 мес или плацебо (84 пациента). Терапия цитиколином не влияла на показатели функциональной повседневной деятельности по сравнению с плацебо. Вместе с тем на фоне лечения цитиколином отмечалась положительная динамика когнитивных функций при их оценке по шкале MMSE (улучшение через 9 мес в среднем на 0,5 балла) в группе плацебо отмечалось прогрессирование когнитивных нарушений (через 9 мес отмечалось ухудшение в среднем на 1,9 балла) ( $p=0,0001$ ). Таким образом, длительная терапия цитиколином сопряжена со снижением темпов прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми УКР [46].

## Актовегин

Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом диализа и ультрафильтрации из крови телят. В его состав входят аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды, гликолипиды, обуславливающие биологическую активность и терапевтический эффект данного препарата. В условиях хронической ишемии головного мозга актовегин увеличивает энергетический обмен в клетках путем усиления потребления и утилизации глюкозы и кислорода, поддерживая, таким образом, церебральный метаболизм на должном уровне. Способность актовегина улучшать когнитивные функции при сосудистых заболеваниях была показана в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых отмечено достоверное улучшение таких когнитивных функций, как память, внимание, скорость мышления.

В 1990-х гг. было выполнено несколько рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности препарата в гериатрической практике у пациентов со смешанной деменцией. Так, в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании W.M. Negtmann et al. эффективность пероральной терапии актовегином (в дозе 1200 мг в сут на протяжении 12 нед), а также хорошая ее переносимость продемонстрирована на выборке из 200 пациентов со смешанной деменцией

(с легкой и умеренной выраженностью когнитивных нарушений) в возрасте 54 лет и старше. Актовегин оказался эффективнее плацебо при оценке по шкалам общего клинического впечатления, краткому синдромальному тесту, а также Нюрнбергской гериатрической шкале [53]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании S. Kanowski et al. оценивали эффективность актовегина (в дозировке 2000 мг в/в капельно в течение 4 нед) у 60 пожилых пациентов: 58% из включенных в исследование пациентов имели смешанную деменцию, 42% – сенильную деменцию с депрессией и параноидальными симптомами от легкой до средней степени выраженности со смешанной деменцией. Актовегин оказался эффективнее плацебо в достижении как первичных (шкала общего клинического впечатления) и гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz), так и вторичных конечных точек (краткий синдромальный тест) [54].

Несколько проспективных исследований актовегина у пациентов с УКР выполнено на базе различных центров в нашей стране. Так, эффективность терапии актовегином у пациентов с сосудистыми УКР оценивалась в проспективном открытом неконтролируемом исследовании С.И. Гавриловой и соавт. (2009). В исследование было включено 30 больных в возрасте 53–84 лет. Препарат назначался в дозе 200 мг в/м в течение 28 дней. Актовегин достоверно улучшал показатели когнитивных тестов по окончании терапии (в сравнении с исходными), демонстрируя стойкий терапевтический эффект через 28 дней после окончания лечения [5]. В проспективном открытом неконтролируемом исследовании О.Д. Остроумовой (2012) проводилась оценка эффективности терапии актовегином у пациентов с артериальной гипертензией и УКР. Ключевым тестом, по которому проводилась оценка когнитивных функций, являлся тест на объем отсроченной слухоречевой памяти. На фоне терапии актовегином, назначаемым по схеме 2000 мг в сут в/в капельно в течение 7 дней, далее по 1200 мг per os в течение 11 нед, было отмечено достоверное увеличение числа пациентов с нормальными показателями данного теста с 66,7% до 93,9% и 78,8% через 3 и 6 мес соответственно ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным) [20]. Наконец, эффективность терапии актовегином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с когнитивными нарушениями оценивалась в проспективном открытом контролируемом исследовании В.В. Захаровым [10]. 60 пациентов (средний возраст – 62,8 года) с СД2 были разделены на 2 группы по 30 чел.: в первую группу вошли больные без артериальной гипертензии, ИБС, атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, во вторую – пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы: получавших актовегин в таблетках в дозе 1200 мг в сут и контрольную. Всем пациентам проводилось углубленное нейропсихологическое обследование (батарея нейропсихологических тестов на память, внимание, оценка психомоторных функций, речевой активности, тест рисования часов, MMSE и др.) при включении в исследование и по окончании курса лечения, который составил 3 мес. Продemonстрировано, что терапия актовегином в указанной дозировке достоверно улучшала показатели произвольного внимания у пациентов с СД2 без выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В то же время у пациентов с СД2 в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями актовегин достоверно улучшал показатели кратковременной памяти по сравнению с группой контроля.

Большой интерес представляет проведенное в Научном центре неврологии клиничко-нейровизуализационное исследование у 44 пациентов в возрасте от 48 до 75 лет с различными проявлениями хронических ЦВЗ. В рамках клинической части работы оценивались психоэмоциональное состояние (по шкалам депрессии и астенизации) и когнитивные функции по результатам психометрических тестов до и после 14-дневного курса внутривенного капельного лечения актовегином. Объективизация субъективных жалоб пациентов, а также выраженности неврологической симптоматики проводилась с использованием балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома. В нейровизуализационной части исследования пациентам предлагалось выполнить ряд мнестических заданий, адресованных к зрительной памяти, во время проведения которых проводилась функциональная МРТ (фМРТ) с целью выявления очагов максимальной активности определенных зон головного мозга (в зависимости от характера предъявляемого материала). Методом случайной выборки пациенты были разделены на две группы, в первой из которых препарат назначался в дозе 1000 мг/сут, пациентам второй группы – в дозе 160 мг/сут. Все пациенты получали базисную терапию (вторичная профилактика ишемических ЦВЗ), исключалось назначение вазоактивных и ноотропных препаратов. На фоне общего положительного эффекта препарата (в 76,2% случаев – уменьшение выраженности эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения) наиболее благоприятное клиническое действие отмечено у пациентов первой группы. Нейропсихологическое исследование обнаружило, что в группе пациентов, получавших актовегин в дозе 1000 мг/сут, несмотря на изначально худшие показатели, отмечено более выраженное и значимое улучшение функций внимания как в звене усвоения информации, так и в звене перераспределения внимания между отдельными пунктами выполняемого задания, положительное влияние на объем зрительного запечатления, а также увеличение продуктивности мнестической деятельности. Высокие дозировки актовегина достоверно улучшали суммарные показатели когнитивных функций. Проведенная до и после двухнедельного курса лечения актовегином фМРТ головного мозга выявила увеличение зон функциональной активности мозга после лечения актовегином у преобладающего большинства обследованных пациентов с хроническими ЦВЗ. Продemonстрировано преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга, ответственных за улучшение мнестических когнитивных функций. Выявлено, что использование дозировки 1000 мг/сут было сопряжено с достоверно большим увеличением зон активации и силы сигнала, чем при дозе 160 мг/сут. Таким образом, в работе продemonстрировано значимое модулирующее, дозозависимое действие актовегина на выраженность субъективной и объективной неврологической симптоматики у пациентов с ХИМ, положительное влияние препарата на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания, верифицируемые изменениями при проведении фМРТ в виде увеличения зон активации нейрональной активности мозга [34].

Особого внимания заслуживает международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах ARTEMIDA, посвященное оценке эффективности и безопасности актовегина в симптоматической терапии постинсультных когнитивных расстройств. Следует под-

черкнуть, что данное исследование в настоящее время является единственным крупным рандомизированным исследованием по терапии постинсультных когнитивных расстройств, методология которого соответствует современным международным требованиям в рамках доказательной медицины. Результаты исследования были впервые представлены на 1-м конгрессе Европейской Академии неврологии (EAN) в Берлине (20–23 июня 2015 г.). В исследование было рандомизировано 503 пациента из 36 центров России, Беларуси, Казахстана. Основными критериями включения были: возраст пациентов 60 лет и старше; ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, с выраженностью неврологических нарушений 3–18 баллов по шкале NIHSS; наличие когнитивных расстройств, подтвержденных тестом MoCA в 25 баллов и менее, а также способность выполнить нейropsychологические тесты. Основными критериями исключения из исследования были: наличие в анамнезе деменции, депрессии или психотических эпизодов; кардиоэмболический инсульт; подозрение на церебральный васкулит; инсульт вследствие травмы или как осложнение реваскуляризации, ангиографии; проведение тромболитической, каротидной ангиографии, ангио- или нейрохирургического вмешательства в связи с настоящим инсультом; наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, а также непереносимость препарата актовегин [50]. Пациенты были рандомизированы в первые 7 сут инсульта в группу активного лечения, где актовегин назначался в дозе 2000 мг в/в капельно в течение 3 нед с последующим пероральным приемом в дозе 1200 мг в сут в течение 21 нед, или плацебо. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение последующих 6 мес. Согласно доложенным на 1-м конгрессе EAN результатам, в иссле-

довании получена статистически достоверная разница по первичной конечной точке – изменению по шкале ADAS-Cog<sup>+</sup> через 6 мес после лечения в группе актовегина по сравнению с плацебо, что свидетельствует об эффективности препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с инсультом. Основные результаты исследования ожидаются к публикации в 2016 г.

## Заключение

Суммируя современные данные в отношении применения нейропротекторов в лечении хронических ЦВЗ, следует отметить, что на настоящий момент накоплен значительный опыт использования различных по механизму действия препаратов у пациентов с ХИМ (как начальных форм недостаточности кровоснабжения мозга, так и умеренных когнитивных расстройств и сосудистой деменции), большинство из которых проводилось на базе отечественных лечебно-профилактических учреждений специалистами ведущих неврологических школ. Основными современными тенденциями использования нейропротективных препаратов являются применение значительно более высоких доз, а также длительный (до полугода) прием лекарственных средств на фоне адекватной базисной терапии основного сосудистого заболевания. Вероятно, именно это является условием не только субъективного улучшения пациентов (во многом обусловленного эффектом плацебо, а также положительным влиянием от пребывания пациента в стационаре под наблюдением и ежедневными беседами с лечащим врачом), но и объективного положительного эффекта, верифицируемого с помощью современных нейropsychологических шкал и методов нейровизуализации (прежде всего, функциональной МРТ).

## Список литературы

1. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Зайцев К.А., Бойко А.Н. Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихологии ЦАО Москвы. Русский медицинский журнал. 2009; 11: 784–788.
2. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. Трудный пациент. 2009; 7 (4–5): 10–12.
3. Верецагин Н.В., Суслина З.А., Тимербаева С.Л. и др. Церебролизин в лечении когнитивных расстройств при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Лечение нервных болезней 2001; 1: 15–18.
4. Воробьев П.А., Безмельницкая Л.Ю., Краснова Л.С., Холвяна М.А. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирацетам, цитиколин, церебролизин. Материалы сайта <http://www.rspog.ru>.
5. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Михайлова Н.М. и др. Исследования эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия 2009; 1: 37–50.
6. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.
7. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии. Фарматека, 2011; 19: 30–35.
8. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал, 2013; 30: 1540–1542.
9. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека, 2012; 14: 97–103.
10. Захаров В.В. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. Неврологический журнал 2008; 5: 39–43.
11. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат), 2007.
12. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
13. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Возможности холинергической терапии больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Атмосфера. Нервные болезни, 2006; 2: 24–26.
14. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксиглюцитола (N-метиламино)-D-глюцитола: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.
15. Левин О.С., Сагова М.М. Кортексин в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Материалы сайта <http://mfvt.ru>.
16. Маслова Н.Н., Пыпина А.М. Опыт применения церетона при ишемическом инсульте. Материалы сайта <http://www.sotex.ru>.

17. *Машин В.В., Белова Л.А., Чапланова О.И. и др.* Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2014; 9: 49–52.
18. *Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н., Богданов Э.И.* Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. Русский медицинский журнал, 2009; 17 (5): 382–387.
19. *Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др.* Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинич. и эксперим. неврологии, 2010; 1: 20–28.
20. *Остроумова О.Д.* Коррекция когнитивных нарушений Актотевгином у больных гипертонической болезнью. Мед. алфавит. 2012; 4: 4–8.
21. *Парфенов В.А.* Сосудистые когнитивные расстройства. Нервные болезни. 2013; 2: 3–8.
22. *Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В.* Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анналы клинич. и эксперим. неврологии, 2012; 3: 31–36.
23. *Пирадов М.А., Танашиян М.М., Домашенко М.А. и др.* Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинич. и эксперим. неврологии. 2015; 9 (1): 41–51.
24. *Путилина М.В.* Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал, 200; 17(4): 261–267.
25. *Румянцева С.А., Силина Е.В.* Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга. М: Медицинская книга, 2007.
26. *Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В.* Вторичная профилактика инсульта. – М.: ПАГРИ, 2002.
27. *Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиян М.М., Суслина З.А.* Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 1: 33–36.
28. *Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Брянцева М.В.* Изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга. Русский медицинский журнал, 2009; 17(23): 1522–1525.
29. *Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н. и др.* Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2012; 1 (37): 238–244.
30. *Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А. и др.* Нейропротекция в кардиохирургии. Анналы клинич. и эксперим. неврологии 2009; 3 (1): 4–8.
31. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
32. *Суслина З.А., Румянцева С.Л., Танашиян М.М. и др.* Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 3: 25–30.
33. *Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. и др.* Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Вестник Российской военно-медицинской академии, 2011; 3 (35): 181–187.
34. *Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В., Коновалов Р.Н.* Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Атмосфера. Нервные болезни, 2010; 2: 7–12.
35. *Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В.* Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 11: 21–26.
36. *Федин А.И.* Пирацетам в лечении инсульта и когнитивных расстройств. Атмосфера. Нервные болезни, 2006; 4: 22–28.
37. *Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др.* Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Врач. 2006; 13: 52–58.
38. *Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др.* Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). Вестн Спб ГМА им. И.И. Мечникова 2005; 1: 13–19.
39. *Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И.* Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2015; 2: 71–74.
40. *Янишевский С.Н.* Опыт применения препарата «Мексидол» в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахиоцефальных сосудов. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2006. Приложение 1: 159–163.
41. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Стрелюнская Е.Я. и др.* Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). Неврологический журнал 2012; 4: 49–55.
42. *Alvarez-Sabin L, Ortega G., Jacas C. et al.* Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. Cerebrovasc Dis 2013; 35 (2): 146–154.
43. *Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al.* Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem. 2012; 123 (2): 217–225.
44. Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. 2nd ed. / Ed. by J. O'Brien et al. London, 2004.
45. *Chandra B.* Treatment of multi-infarct dementia with citicholine. J Stroke Cerebrovasc Dis 1992; 2: 232–233.
46. *Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano P. et al.* Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–137.
47. *Fioravanti M., Yanagi M.* Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD000269.
48. *Ginsberg M.D.* Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. Neuropharmacology. 2008; 55(3): 363–369.
49. *Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I.* Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011; 20 (4): 310–318.
50. *Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. et al.* A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013; 3: 459–467.
51. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009. Материалы сайта <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
52. *Herrmann W.M., Stephan K.* Moving from the question of efficacy to the question of therapeutic relevance: an exploratory reanalysis of a controlled clinical study of 130 inpatients with dementia syndrome taking piracetam Int. Psychogeriatr. 1992; 4(1): 25–44
53. *Herrmann W.M., Stephan K., Kuntz G.* Efficacy and tolerability of orally administered Actovegin in 200 elderly outpatients with mild to moderate dementia syndrome. Unpublished study, 1996. Zurich, Nycomed Arzneimittel GmbH.
54. *Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al.* Confirmed clinical effi-

cacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 125–133.

55. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (7): 2160–2236.

56. Lozano R., Fernandez M.V., Balague A. Alteraciones neuropsiquicas del anciano: evolucion tras la administracion de CDP-colina (citicolina). *MedClin (Barc)* 1986; 87 (Supl 1): S30–S33.

57. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (12): 3754–3832.

58. Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003; 25(1); 178–193.

59. Parnetti L., Abate G., Bartorelli L. et al. Alpha Glyceryl-Phosphorylcholine in dementia. *Drugs Aging*, 1993; 3: 159–164.

60. Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L. et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2003; 105: 225–232.

61. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 Suppl 3: S281–S288.

## Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases.

M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova

*Research Center of Neurology (Moscow)*

**Keywords:** chronic stroke, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, evidence-based medicine.

The evidential base of major neuroprotective drugs (piracetam, cytoflavin, ethylmethylhydroxypyridine succinate, choline al-

phoscerate, cortexin, cerebrolysin, citicoline, actovegin) in chronic cerebral ischemia is critically reviewed in the article.

**Контактный адрес:** Домашенко Максим Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел. +7 (495) 490-24-06, e-mail: mdomashenko@gmail.com;

Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Максимова М.Ю. – зав. 2-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН.