

Камчатнов П.Р.¹, Евзельман М.А.², Морозова Ю.А.³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²медицинский факультет ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия; ³ГБУЗ «Городская поликлиника № 56 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия
¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²302026, Орел, ул. Комсомольская 95; ³119121, Москва, ул. Плющиха, 42, стр. 1

Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии

Хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК) — гетерогенная по механизмам развития группа синдромов, проявляющихся когнитивными, эмоциональными нарушениями и реже двигательными и сенсорными неврологическими симптомами. Профилактика ХРМК включает контроль артериального давления и гликемии, применение антитромбоцитарных и других препаратов. Однако в случае уже сформировавшегося дефекта эффективность таких мероприятий невысока.

Подчеркнута необходимость тщательной оценки состояния пациента перед началом лечебных мероприятий. Более значимого клинического эффекта можно ожидать при комбинированном лечении, включающем вторичную профилактику цереброваскулярных заболеваний, препараты, улучшающие кровообращение и метаболизм головного мозга, и методики немедикаментозного воздействия. Рассматриваются возможности медикаментозной терапии, в том числе использования винптропила, у пациентов с ХРМК.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; когнитивные нарушения; когнитивный резерв; пирацетам; винпоцетин; винптропил.

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов; pavkam7@gmail.com

Для ссылки: Камчатнов ПР, Евзельман МА, Морозова ЮА. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):105–110.

Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy

Kamchatnov P.R.¹, Evzelman M.A.², Morozova Yu.A.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Faculty of Medicine, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia; ³City Polyclinic Fifty-Six, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²95, Komsomolskaya St., Orel 302026; ³42, Plyushchikha St., Build. 1, Moscow 119121

Chronic cerebral circulatory disorders (CCCDs) are a group of syndromes manifested by cognitive, emotional disturbances and less commonly motor and sensory neurological symptoms, which is heterogeneous in the mechanisms of development. The prevention of CCCDs involves the control of blood pressure and glycemia and the use of antiplatelet and other drugs; however, the efficiency of these measures for an already formed defect is low.

The paper emphasizes the need for careful consideration of a patient's status at the beginning of treatment measures. Combined treatment, including secondary prevention of cerebrovascular disease, drugs that improve cerebral blood circulation and metabolism, and non-drug techniques, can be expected to have a more significant clinical effect. The possibilities of drug therapy, including the use of vinpocetine, in patients with CCCD, are considered.

Keywords: chronic brain ischemia; dyscirculatory encephalopathy; cognitive impairment; cognitive reserve; piracetam; vinpocetine; vinpocetiline.

Contact: Pavel Rudolfovich Kamchatnov; pavkam7@gmail.com

For reference: Kamchatnov PR, Evzelman MA, Morozova YuA. Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(3):105–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-105-110>

Расстройства мозгового кровообращения — одна из основных причин летальности и стойкой инвалидизации. Выделяют острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК). Последние рассматриваются в литературе как дисциркуляторная энцефалопатия, ангиоэнцефалопатия, цереброваскулярная недостаточность и др. В настоящее время в соответствии с МКБ-10 для унификации описания этой группы состояний используется термин «хроническая ишемия головного мозга», что обеспечивает более точный сбор эпидемиологиче-

ских данных о ХРМК. Однако указанная классификация предусматривает возможность формулирования и кодирования диагноза как в соответствии с особенностями поражения сосудистого русла (I65 — закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I66 — закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I67.2 — церебральный атеросклероз), так и на основании выделения ведущего клинического синдрома (I67.3 — прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия — болезнь Бинсвангера; F01.0 — сосудистая деменция с острым началом; F01.1 — мультиинфарктная деменция;

F01.2 — подкорковая сосудистая деменция). Вероятно, с учетом новых сведений классификация ХРМК и связанных с ними синдромов будет изложена в уточненной редакции в МКБ 11-го пересмотра.

Далеко не всегда можно провести четкую грань между острыми и хроническими ишемическими поражениями головного мозга на основании анализа только клинических данных. Так, бессимптомные («немые») инфаркты головного мозга, не проявляясь клинически синдромом его очагового поражения, с течением времени приводят к нарастающему неврологическому дефициту и формированию когнитивных нарушений [1].

Наиболее эффективным способом решения проблемы цереброваскулярных заболеваний является их предупреждение путем воздействия на модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска [2, 3]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали высокую эффективность такого подхода, включающего широкое применение, при наличии показаний, антигипертензивных и антитромбоцитарных препаратов, контроль гликемии [4]. Вместе с тем, если заболевание уже дебютировало, имеются ишемическое поражение мозгового вещества и соответствующий неврологический и когнитивный дефицит, профилактические мероприятия замедлят прогрессирование патологического процесса в головном мозге, но не обеспечат восстановление уже нарушенных функций. Необходимо поиск новых путей для замедления прогрессирования ХРМК и связанных с ними неврологических нарушений. Вызывают интерес препараты, увеличивающие церебральную перфузию, оказывающие нейропротективное и нейротрофическое действие, восполняющие дефицит нейротрансмиттеров, стимулирующие процессы синаптогенеза. Их применение ни в коей мере не подменяет контроль уровня артериального давления, гликемии, назначение антиагрегантов или статинов. Эти препараты не сдерживают прогрессирования поражения сосудистого русла головного мозга и сосудов других органов, поэтому применяются в комплексной терапии.

Несмотря на имеющиеся данные об эффективности профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ХРМК и необходимости их реализации, существует ряд препятствий на пути их внедрения в клиническую практику. Серьезной проблемой остается низкая приверженность пациентов адекватной терапии и выполнению врачебных рекомендаций. Причины неготовности значительной части больных следовать советам врача разнообразны и включают недостаточную осведомленность о цели приема препаратов, опасения (как обоснованные, так и ложные) развития побочных эффектов и формирования лекарственной зависимости, высокую стоимость терапии и пр. Показаны низкая информированность населения о факторах риска развития цереброваскулярных заболеваний, в частности инсульта, и непонимание целей лекарственного лечения [5]. Фактором, снижающим приверженность терапии, является необходимость одновременного приема нескольких препаратов (нередко и нескольких лекарственных форм — таблетки, капсулы), что может вызвать у пациента страх перед развитием передозировки и осложнений терапии. Применение комбинированной терапии способно повысить приверженность пациента лечению. Есть данные, что применение комбинированных лекарственных форм обладает высокой эффек-

тивностью, в частности при лечении пациентов с заболеваниями органов кровообращения [6].

Комбинированным препаратом для лечения ХРМК является винпопропил. Его действие изучается на протяжении нескольких десятилетий, и если ранее считалось, что основной эффект препарата — вазодилатация, обусловленная ингибированием фосфодиэстеразы 1 (ФДЭ1), то сегодня установлено, что он оказывает многообразное влияние на метаболизм нервной ткани [7]. Увеличение объема мозгового кровотока в ответ на введение терапевтических доз винпопропила хорошо известно и подтверждено методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии [8]. Вместе с тем в эксперименте показано его положительное действие на концентрацию ростовых факторов в нервной ткани, способность угнетения воспалительной реакции, замедление процессов нейродегенерации, предупреждение процессов ремоделирования сосудистого русла, а также способность улучшать переносимость ишемии нейронами [9, 10]. Интересны результаты исследования, в котором наблюдали уменьшение под влиянием винпопропила выраженности когнитивных нарушений у мышей, индуцированных применением скополамина [11].

Не все эффекты винпопропила, проявившиеся в условиях эксперимента, оказалось возможным воспроизвести в клинической практике. Это может быть связано с различными дозами препарата, применяемыми у животных и человека, особенностями видовой чувствительности к ишемии и гипоксии и вводимому препарату и др. Клинические исследования позволили установить ряд положительных эффектов винпопропила. Вероятно, дальнейшее изучение расширит представления о механизмах действия винпопропила и определит более точные показания для его применения.

Другой компонент винпопропила — пирацетам. На протяжении нескольких десятилетий он широко применяется для лечения заболеваний ЦНС. Основные эффекты пирацетама — нормализация баланса тормозных и активирующих нейромедиаторов в веществе головного мозга и восстановление энергетического метаболизма нейронов. В настоящее время установлено, что пирацетам уменьшает выраженность митохондриальной дисфункции и связанных с ней избыточного образования свободных радикалов и нарушения функции нейронов [12]. Считается, что именно нарастающая с возрастом митохондриальная дисфункция и накопление бета-амилоида лежат в основе нарушения пластичности нервной системы и развития когнитивного дефицита, в частности при болезни Альцгеймера [13].

В серии клинических исследований на большом материале показана определенная эффективность пирацетама у пациентов с когнитивными нарушениями. Следует отметить, что эти исследования имели различный дизайн (неоднородные возраст пациентов, сроки лечения и суточные дозы препарата, исходная тяжесть состояния и пр.). В целом продемонстрировано положительное влияние препарата на состояние когнитивных функций у пациентов с додементными расстройствами [14, 15]. Имеющиеся данные не дают веских оснований рассматривать пирацетам в качестве средства монотерапии при когнитивных нарушениях, но позволяют рекомендовать его применение в составе комплексной терапии у таких пациентов, а также у больных, перенесших ишемическое поражение мозгового вещества, в частности операции с использованием искусственного кровообращения [16].

Кроме того, как свидетельствуют данные метаанализа результатов серии исследований, применение пираретама оказывает определенный эффект в виде более быстрого восстановления речевых функций, в первую очередь письменной речи, у пациентов, перенесших инсульт [17]. Ранее было установлено, что более эффективно лечение, включающее медикаментозную терапию (пираретам) и логопедические занятия. Одновременное применение бетагистина и пираретама у пациентов с эпизодическим системным головокружением дает лучшие результаты, чем монотерапия бетагистином [18]. Эти данные, полученные в достаточно крупном исследовании OSVaLD (включено 2272 пациента), расширяют возможности применения пираретама, в частности при ХРМК с преимущественной ишемией задних отделов головного мозга.

Адекватные дозы компонентов винпотропила хорошо дополняют друг друга. Препарат можно применять в широком диапазоне доз, при этом крайне редко развиваются нежелательные явления. Накоплен достаточный клинический опыт использования винпотропила у пациентов с различными формами ХРМК.

Благодаря комбинированному составу винпотропил оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития сосудистых когнитивных нарушений. Его комплексное действие проявляется в уменьшении вязкости крови, улучшении кровоснабжения ишемизированных участков головного мозга, снижении резистентности сосудов головного мозга, улучшении энергетического обмена клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий, препарат обладает антиоксидантными, метаболическими и нейропротективными свойствами, что способствует улучшению памяти и других когнитивных функций [19]. Анализ особенностей метаболизма винпотропина и пираретама в составе винпотропила не выявил возможных отрицательных взаимодействий на уровне ферментов лекарственного метаболизма. Винпотропил следует принимать после еды, это обеспечивает наилучшие условия для биодоступности его компонентов. При этом комбинация винпотропина и пираретама в одном препарате исключает неправильное использование препаратов в монотерапии, которые пациенты нередко принимают в разное время [19].

В исследовании, посвященном оценке эффективности винпотропила, 60 пациентов 47–80 лет с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии получали препарат по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 8 нед [20]. Наряду с винпотропилом, в соответствии с имеющимися показаниями, пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты, антигипертензивные и антиангинальные средства. Клинически пациенты характеризовались наличием сочетания легких/умеренных когнитивных нарушений, астенических расстройств и рассеянной мелкоочаговой симптоматики. Причиной ХРМК у них явились артериальная гипертензия, обусловившая развитие микроангиопатии, и атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и интракраниальных артерий. При нейropsychологическом тестировании после курса лечения отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти, беглости речи, объема слухоречевой памяти, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Улучшились показатели тестов на литеральные и семанти-

ческие ассоциации (на 12–18%), повторение цифр в прямом и обратном порядке (на 14%), уменьшилось количество ошибок при выполнении пробы Шульте (на 14%). Нежелательные эффекты винпотропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости были выражены незначительно и не требовали прекращения лечения или изменения режима приема препарата. Нарушения витальных функций на фоне терапии не отмечено.

В другом открытом несравнительном исследовании пациенты с начальными формами сосудистого поражения головного мозга на протяжении 14 дней получали винпотропил по 1 капсуле 3 раза в день [21]. Несмотря на столь короткий курс терапии, зарегистрирована значимая положительная тенденция к нормализации когнитивных функций, повышенного тонуса церебральных артерий, устранению рассеянной неврологической симптоматики. Целью столь краткого исследования было установление способности препарата оказывать положительный эффект, а не попытка за короткий срок устранить имеющиеся когнитивные нарушения. По сути, назначение винпотропила носило «зондовый» характер, и регистрация положительного эффекта являлась поводом для обсуждения возможности проведения последующей терапии этим препаратом.

Еще одно исследование было посвящено изучению возможности применения винпотропила в комплексном восстановительном лечении больных после ишемического инсульта [22]. Авторы наблюдали 90 больных в возрасте от 42 до 70 лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (от 4 нед до 6 мес от момента развития заболевания). Пациенты основной группы (n=30) получали винпотропил по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 3 нед. Были сформированы три группы сравнения, сопоставимые по демографическим показателям и выраженности неврологического дефицита. Пациенты 1-й группы получали только винпотропил в дозе 30 мг/сут, 2-й группы – только пираретам по 1600 мг/сут перорально и 3-й группы – винпотропил по 1 табл 3 раза в сутки. Одновременно всем больным проводили полный комплекс восстановительных мероприятий. Лечение винпотропилом сопровождалось значительным регрессом субъективных жалоб: выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости, тогда как в группах сравнения положительная динамика была существенно менее выражена. На фоне лечения винпотропином уменьшилось нарушение внимания. Так, при выполнении теста на запоминание 10 слов у получавших винпотропил отмечено достоверное улучшение немедленного и отсроченного (через 60 мин) воспроизведения по сравнению с исходным уровнем. Положительный эффект носил более выраженный характер, чем в группе сравнения. На фоне терапии значительно улучшилось эмоциональное состояние пациентов: наибольшее снижение уровня тревоги по тесту Спилбергера выявлено в группе больных, получавших винпотропил, а показателей соматизации тревоги (ипохондрии) по тесту Шихана – в группах больных, получавших винпотропил и винпотропин. Вероятно, уменьшение выраженности аффективных нарушений было обусловлено регрессом когнитивных расстройств, что, несомненно, значимо для пациента.

Вполне ожидаемым оказалось, что при исследовании показателей церебрального кровотока наиболее выраженная динамика имела у больных, получавших винпотропил: отмечались статистически значимое нарастание пульсационного индекса в средней мозговой артерии и нормализация коэффициента реактивности кровотока в средней мозговой артерии в ответ на гиперкапнию. Умеренный вазодилатирующий эффект препарата и восстановление способности к ауторегуляции мозгового кровообращения, вероятно, в первую очередь вызваны воздействием на фосфоэстеразу 1 (ФДЭ1) и устранением спазма мускулатуры сосудистой стенки. С этим связывают эффективность винпоцетина у больных с различными формами ХРМК [23].

Учитывая высокую частоту развития микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом и обусловленный этим риск возникновения истинного изолированного сосудистого поражения головного мозга и нейродегенеративного процесса, интересными представляются исследования, посвященные возможности применения винпотропила при нарушениях углеводного обмена. Важность таких исследований диктуется и высокой частотой сочетания нейродегенеративного и ишемического поражения головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями. Так, при назначении пациентам с сахарным диабетом и когнитивными нарушениями винпотропила (по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 8 нед) наблюдался отчетливый положительный эффект в виде улучшения когнитивных функций, нормализации психометрических параметров [24]. Поскольку у пациентов имелось поражение периферической нервной системы (диабетическая полиневропатия), им выполняли электронейромиографию: после лечения констатирована положительная динамика в виде увеличения скорости проведения импульса и увеличения амплитуды М-ответа. По мнению авторов исследования, систематический курсовой прием винпотропила может использоваться не только для лечения уже сформировавшихся осложнений сахарного диабета, но и для их предупреждения при своевременном начале терапии.

У пациентов с ХРМК к окончанию курса лечения винпотропилом отмечалось достоверное улучшение показателей по стандартной краткой шкале оценки психического статуса (в среднем на 1,9 балла), которые приближались к норме [25]. Достоверно лучшие результаты наблюдались и при выполнении тестов на оценку памяти, внимания, работоспособности (тесты Исаака, Заззо). На фоне терапии также улучшалось настроение, о чем свидетельствовала достоверная положительная динамика по стандартному опроснику САН (самочувствие, активность, настроение).

Важными свойствами винпотропила являются его хорошая переносимость и удобство дозирования. Однократный прием комбинированного препарата способствует повышению приверженности лечению. Винпотропил выпускается в капсулах, содержащих 5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама, а также в таблетках, в составе которых 10 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама. Рекомендуемый курс — 3–6 мес. Возможны повторные курсы терапии винпотропилом, которые целесообразны при положительном эффекте первого курса. Винпотропил хорошо переносится, лекарственная несовместимость и лекарственное взаимодействие наблюдаются редко, благодаря чему его можно назначать в комбинации с другими препаратами. Таким образом, имею-

щиеся данные позволяют рекомендовать применение винпотропила в комплексном лечении больных с расстройствами мозгового кровообращения.

Большое значение при ведении пациентов с ХРМК имеет немедикаментозное воздействие. Хорошо известно значение дозированных физических нагрузок, коррекции диеты, отказа от курения и избыточного потребления алкоголя для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем нелекарственные методы могут использоваться и для воздействия на когнитивную сферу с целью стимуляции процессов нейропластичности и восстановления нарушенных функций или поддержания их в относительно стабильном состоянии. Стимуляция процессов нейропластичности является мощным инструментом восстановления нарушенных функций нервной ткани. Реорганизация мозговой ткани осуществляется в основном за счет формирования новых отростков нейронов, активации процесса образования новых синапсов (синаптогенез), потенцирования действия уже существующих синапсов. В многочисленных экспериментах было убедительно показано, что у животных, перенесших повреждение головного мозга (травматическое, ишемическое и пр.) и пребывающих в так называемой обогащенной среде, обеспечивающей постоянный приток информации различной модальности, имеющих достаточный уровень двигательной активности, нарушенные неврологические функции восстанавливаются быстрее и полнее, чем у животных, находящихся в условиях изоляции [26].

Результаты экспериментальных исследований были в последующем подтверждены клиническими наблюдениями. Так, пребывание пациента с острым органическим поражением головного мозга в среде, богатой сенсорными воздействиями, способно оказаться одним из компонентов стратегии, обеспечивающей более полное восстановление нарушенных функций. В последующем аналогичные данные были получены и для пациентов с очаговым поражением головного мозга. Пациенты, их близкие и ухаживающие за больными лица должны быть информированы о необходимости постоянной немедикаментозной стимуляции пациента. Чем выше у пациента уровень повседневной активности, тем больше вероятность более полного восстановления после инсульта [27].

Активация механизмов нейропластичности исключительно важна для предупреждения когнитивных нарушений и у пациентов с ХРМК. Наиболее естественными способами активации нейропластичности являются систематические интеллектуальная и физическая нагрузки и использование возможностей когнитивного резерва индивида [28]. Специальные тренировки способны поддерживать лучшее состояние когнитивных функций у пожилых пациентов, клинически это выражается в большей сохранности мозговых структур, связанных с памятью, в частности гиппокампа.

Убедительно показано, что лица, длительно сохраняющие достаточный уровень умственных нагрузок (продолжающие трудовую деятельность, регулярно использующие два языка и более, участвующие в специальных тренингах), отличаются лучшим состоянием когнитивных функций. Их поддержанию способствуют также систематические физические нагрузки. Так, в 16-недельном исследовании показано, что ежедневная ходьба оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций и приводит к улуч-

шению выполнения ряда нейропсихологических тестов [29]. Более выраженный эффект оказывают сочетание умственных и физических нагрузок, обеспечение положительного эмоционального фона, наличие хобби, общение с животными и другие виды немедикаментозной стимуляции. Важно, однако, отметить, что максимально эффективными немедикаментозными мероприятиями будут у пациентов без сформировавшегося когнитивного дефицита или с минимальными (мягкими, легкими) когнитивными нарушениями. Результаты исследований, посвященных изучению воз-

можности активации процессов нейропластичности у больных с деменцией, оказались менее обнадеживающими [30]. В связи с этим необходимо подчеркнуть необходимость тщательной оценки состояния пациента перед началом лечебных мероприятий. Более значимого клинического эффекта можно ожидать при комбинированном лечении, включающем вторичную профилактику цереброваскулярных заболеваний, препараты, улучшающие кровообращение и метаболизм головного мозга и методики немедикаментозного воздействия.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Жетишев РР, Михайлова НА, Камчатнов ПР, Иващенко РА. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;3(2):3-7. [Zhetishev RR, Mikhailova NA, Kamchatnov PR, Ivashchenko RA. Asymptomatic brain infarcts: risk factors and cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;3(2):3-7. (In Russ.)].
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001.]
3. Парфенов ВА, Вербицкая СВ, Старчина ЮА. Вторичная профилактика инсульта на основе антигипертензивной терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):96-101. [Parfenov VA, Verbitskaya SV, Starchina YuA. Antihypertensive therapy-based secondary prevention of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):96-101. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-370
4. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
5. Фрис ЯЕ, Камчатнов ПР, Шелякина ЛА. Информированность населения о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и клинических проявлений инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;9(2):3-12. [Fris YaE, Kamchatnov PR, Shelyakina LA. Awareness about the risk factors of vascular diseases of the brain and the clinical manifestations of stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;9(2):3-12. (In Russ.)].
6. Luo F, Guo Y, Peng R, et al. Polypill-Based Therapy: A Promising Therapeutic Strategy. *Heart Lung Circ*. 2017 Mar 6. pii: S1443-9506(17)30088-4. doi: 10.1016/j.hlc.2017.02.004.
7. Gupta S, Singh P, Sharma B, Sharma B. Neuroprotective Effects of Agomelatine and Vinpocetine Against Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Vascular Dementia. *Curr Neurovasc Res*. 2015;12(3):240-52.
8. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*. 2000 Oct;53(3):245-54.
9. Cai Y, Knight W, Guo S, et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 343(2): 479-88. doi: 10.1124/jpet.112.195446.
10. Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 30;566:247-51. doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.045. Epub 2014 Mar 2.
11. Shang Y, Wang L, Li Y, Gu P. Vinpocetine Improves Scopolamine Induced Learning and Memory Dysfunction in C57 BL/6J Mice. *Biol Pharm Bull*. 2016 Sep 1;39(9):1412-8. doi: 10.1248/bpb.b15-00881.
12. Stockburger C, Miano D, Pallas T, et al. Enhanced Neuroplasticity by the Metabolic Enhancer Piracetam Associated with Improved Mitochondrial Dynamics and Altered Permeability Transition Pore Function. *Neural Plast*. 2016;2016:8075903.
13. Reddy PH, Manczak M, Mao P, et al. Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 2:S499-512. doi: 10.3233/JAD-2010-100504.
14. Waegemans T, Wilsher C, Danniau S, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(4):217-24.
15. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005 Summer;11(2):169-82.
16. Fang Y, Qiu Z, Hu W, et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Feb;7(2):429-434. Epub 2013 Nov 26.
17. Zhang J, Wei R, Chen Z, Luo B. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2016 Jul;30(7):575-87. doi: 10.1007/s40263-016-0348-1.
18. Melnikov OA, Lilenko SV, Nauta J, Ouwens MJ. Betahistine plus piracetam dual therapy versus betahistine monotherapy for peripheral vestibular vertigo: a confounder-corrected subanalysis of the OSVaLD study. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):1951-62. doi: 10.1185/03007995.2015.1067193. Epub 2015 Sep 16.
19. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017;(3):8-18. [Starchina YuA, Zakharov VV. Non-dement cognitive impairment: the role of neurometabolic therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(3):8-18. (In Russ.)].
20. Захаров ВВ. Винпотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с додементными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(11):13-6. [Vinpotropil in the treatment of dyscirculatory encephalopathy with pre-dement cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11):13-6. (In Russ.)].
21. Филимонов ВА, Ключева ВН, Кондрашова ИН. Винпотропил в лечении сосудистых заболеваний головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(2):52-6. [Filimonov VA, Klyueva VN, Kondrashova IN. Vinpotropil in the treatment of vascular diseases of the brain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(2):52-6. (In Russ.)].
22. Кузнецов АН, Даминов ВД. Применение Винпотропила в восстановительном лечении больных, перенесших церебральный инсульт. Лечение нервных болезней. 2008;(1):36-40. [Kuznetsov AN, Daminov VD. Application Vinpotropile in rehabilitation of patients after cerebral stroke. *Lechenie nervnykh boleznei*. 2008;(1):36-40. (In Russ.)].
23. Deshmukh R, Sharma V, Mehan S, et al. Amelioration of intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive dysfunction and oxidative stress by vinpocetine — a PDE1 inhibitor. *Eur J Pharmacol*. 2009; 620(1-3): 49-56. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.027.
24. Баранцевич ЕР, Посохина ОВ. Подходы к терапии неврологических проявлений са-

- харного диабета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(4):63-6. [Barantsevich ER, Posokhina OV. Approaches to the treatment of neurological manifestations of diabetes. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4):63-6. (In Russ.)].
25. Воробьева ОВ, Тамарова ЕС. Эффективность винпропила в терапии ранних проявлений цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(9):39-44. [Vorob'eva OV, Tamarova ES. Efficacy of vinpotropil in the treatment of early manifestations of cerebrovascular disease *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(9):39-44. (In Russ.)].
26. Sweatt D. Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 2:179-199. doi: 10.1111/jnc.13580. Epub 2016 Mar 10.
27. Albert S, Kesselring J. Neurorehabilitation of stroke. *J Neurol*. 2012 May;259(5):817-32. doi: 10.1007/s00415-011-6247-y. Epub 2011 Oct 1.
28. Fotuhi M, Lubinski B, Hausterman N, et al. A personalized 12-week «brain fitness program» for improving cognitive function and increasing the volume of hippocampus in elderly with mild cognitive impairment. *J Prev Alz Dis*. 2016; 3(3):133-7. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2016.92>
29. Teixeira C, Gobbi S, Pereira J, et al. Effects of square-stepping exercise on cognitive functions of older people. *Psychogeriatrics*. 2013 Sep;13(3):148-56. doi: 10.1111/psyg.12017.
30. Dimitriou T, Tsolaki M. Evaluation of the efficacy of randomized controlled trials of sensory stimulation interventions for sleeping disturbances in patients with dementia: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2017 Mar 17; 12:543-548. doi: 10.2147/CIA.S115397. eCollection 2017.

Поступила 15.09.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.