

Пентоксифиллин (Вазонит®) – патогенетический подход для коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях

Н.В. Титова^{✉1,2}, И.А. Путятин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Когнитивные нарушения являются одним из ключевых проявлений хронических цереброваскулярных заболеваний. Среди факторов, способствующих их развитию, следует выделить расстройства микроциркуляции, изменения реологических свойств крови, эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс. Обзор посвящен анализу возможностей клинического применения неспецифического ингибитора фосфодиэстеразы пентоксифиллина (Вазонит®) в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга с целью коррекции гемореологических и гемодинамических факторов. Рассматриваются данные экспериментальных и клинических исследований, указывающих на возможность и патогенетическую обоснованность использования пентоксифиллина (Вазонит®) в комплексной терапии когнитивных расстройств, связанных с цереброваскулярными заболеваниями. Описывается собственный опыт применения препарата Вазонит® у пациента с сосудистыми когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, деменция, микроциркуляция, гемореология, пентоксифиллин, Вазонит®

Для цитирования: Титова Н.В., Путятин И.А. Пентоксифиллин (Вазонит®) – патогенетический подход для коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. Consilium Medicum. 2024;26(11):794–801. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203069

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Pentoxifylline (Vasonit®) – a pathogenetic approach for the correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases. A review

Nataliya V. Titova^{✉1,2}, Ilya A. Putyatin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Cognitive impairment is one of the key manifestations of chronic cerebrovascular diseases. Among the factors contributing to their development are microcirculatory disturbances, changes in blood rheological properties, endothelial dysfunction and oxidative stress. This review is devoted to the analysis of the clinical application potential of the nonspecific phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline (Vasonit®) in the therapy of patients with chronic cerebral ischaemia in order to correct haemorheological and haemodynamic factors. Data from experimental and clinical studies indicating the possibility and pathogenetic validity of the use of pentoxifylline (Vasonit®) in the complex therapy of cognitive disorders associated with chronic cerebrovascular diseases are considered. The authors describe their own experience of using Vasonit® in a patient with vascular cognitive impairment.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, dementia, microcirculation, hemorrheology, pentoxifylline, Vasonit®

For citation: Titova NV, Putyatin IA. Pentoxifylline (Vasonit®) – a pathogenetic approach for the correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases. A review. Consilium Medicum. 2024;26(11):794–801. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203069

Когнитивные расстройства являются самым распространенным клиническим синдромом хронической ишемии мозга (ХИМ). Они выявляются у 85–90% пациентов уже на начальных стадиях заболевания и представлены нарушением внимания, памяти, трудностями при планировании какой-либо деятельности, снижением темпа мышления, когнитивной утомляемостью, что определяется как дизрегуляторный нейropsychологический профиль [1]. Описанные механизмы действия пентоксифиллина послужили основанием для изучения эффективности препарата

у пациентов с когнитивными нарушениями при цереброваскулярной патологии.

Пентоксифиллин – препарат, представляющий собой синтетическое производное метилксантина, который на протяжении десятилетий используют для лечения хронических окклюзионных заболеваний сосудов [2].

Основной механизм действия пентоксифиллина опосредован неселективным ингибированием мембраносвязанной фосфодиэстеразы (ФДЭ). Под действием ФДЭ-катализируемого гидролиза происходит расщепление

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Титова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», науч. сотр. отд. нейродегенеративных заболеваний ФГБУ ЦМН ФМБА России. E-mail: nattitova@yandex.ru

Путятин Илья Александрович – клин. ординатор каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

✉**Nataliya V. Titova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: nattitova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7044-3013

Ilya A. Putyatin – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0009-2418-9577

циклических нуклеотидов, например циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) под действием ФДЭ 4-го типа. Ингибиторы ФДЭ блокируют данную гидролитическую активность, что приводит к накоплению цАМФ в клетке и, как следствие, к активации цАМФ-зависимых протеинкиназ и фосфорилированию белков, играющих важную роль во многих функциях клетки. Основные фармакодинамические эффекты пентоксифиллина обусловлены повышением деформируемости эритроцитов и снижением вязкости крови [3]. В настоящее время активно изучаются и другие эффекты препарата, такие как противотромботический, противовоспалительный, иммуномодулирующий. В ряде исследований показано, что пентоксифиллин может модулировать функцию аденозиновых рецепторов, связанных с G-белком, что вызывает активность аденилатциклазы, повышая внутриклеточный уровень цАМФ независимо от ФДЭ [2].

Роль гемореологических и гемодинамических факторов в этиопатогенезе ХИМ и их коррекция пентоксифиллином

Согласно результатам исследований изменения реологических свойств крови со склонностью к тромбообразованию играют важную роль в этиопатогенезе хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Так, показано, что при хронических ЦВЗ повышаются вязкость крови, уровень гематокрита, способность эритроцитов к агрегации и концентрация фибриногена плазмы [4, 5]. Нарушения кровотока в микроциркуляторном русле головного мозга (ГМ) могут приводить к локальной гипоксии и образованию небольших клинически бессимптомных очагов ишемии [5]. Изучение данных показателей и их роли в патофизиологии ХИМ продолжает оставаться актуальной задачей для исследователей.

Среди гемореологических показателей особого внимания заслуживает деформируемость эритроцитов, которая определяет их способность приспосабливать свою форму к динамически меняющимся условиям кровотока с целью минимизации сопротивления потоку. Снижение деформируемости приводит к ухудшению перфузии и доставки кислорода к тканям, в том числе к ткани ГМ [6]. Основными факторами, определяющими деформируемость эритроцитов, являются структурные свойства белков цитоскелета и их взаимодействие друг с другом и с интегральными трансмембранными комплексами, внутриклеточная вязкость, взаимодействие площади поверхности и объема, структура цитоскелета, ионный состав цитоплазмы, который влияет на степень гидратации эритроцитов, а также метаболические процессы, контролирующие окислительно-восстановительное состояние и уровень аденозинтрифосфата (АТФ). Объяснением изменения гибкости эритроцитов является мембранный феномен, который сопровождается повышением внутриэритроцитарных уровней АТФ, снижением оттока калия и предотвращением агрегации эритроцитов. Улучшенная гибкость эритроцитов облегчает кровоток в капиллярах, которые меньше по диаметру (<5 мкм), чем эритроциты (приблизительно 7 мкм) [7].

Доказано, что недостаточная деформируемость эритроцитов может привести к нарушениям кровообращения на уровне капилляров, локальной гипоксии нервной ткани и образованию очагов бессимптомной ишемии. В некоторых исследованиях получены интересные данные о том, что одним из адаптивных механизмов, препятствующих усугублению ишемии ткани ГМ после ишемического инсульта (ИИ), может быть повышение эластичности эритроцитов. Вместе с тем стоит отметить, что недостаточная деформируемость может быть обусловлена такими часто встречающимися состояниями, как высокое артериальное давление, сахарный диабет (СД) и ишемическая болезнь сердца [5].

В первых работах, посвященных механизмам действия пентоксифиллина, отмечались преимущественно его гемореологические эффекты [3, 8, 9]. Действительно, пентоксифиллин может нормализовывать практически все указанные реологические показатели крови, отклонение которых наблюдается при хронических ЦВЗ.

В ряде исследований подтверждена способность пентоксифиллина повышать деформируемость эритроцитов у пациентов с ЦВЗ [10, 11]. Показана способность препарата снижать агрегацию эритроцитов, вязкость плазмы, а также уровень фибриногена и агрегацию тромбоцитов [12, 13] у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

В одном исследовании влияние пентоксифиллина (пероральный прием 11–18 мг/кг) на нарушение реологических свойств крови изучено у 73 пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. В течение 4 нед лечения наблюдали значительное улучшение свойств эритроцитов и подавление повышенной агрегации тромбоцитов. Кроме того, выявлено снижение уровня фибриногена плазмы и вязкости крови [11].

Согласно результатам другого исследования терапия препаратом Вазонит® (пентоксифиллином в таблетках с контролируемым высвобождением) в дозе 600 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней после ИИ приводит к увеличению эластичности мембраны эритроцитов, тогда как у пациентов из группы сравнения показатели оставались без изменений. Результаты микроскопического исследования клинически ассоциировались с менее выраженным неврологическим дефицитом по шкале NIHSS на 14-е сутки у пациентов, получавших Вазонит®, по сравнению с группой, в которой применяли только базисную терапию [14].

Имеется тесная взаимосвязь между повышением вязкости крови и снижением регионального мозгового кровотока [15]. Подобные изменения цереброваскулярной гемодинамики, в свою очередь, являются важным компонентом в патофизиологии когнитивных нарушений. Так, скорость мозгового кровотока была значительно ниже по сравнению со здоровыми людьми того же возраста у больных сосудистой деменцией и в меньшей степени у пациентов с болезнью Альцгеймера [16]. В 7-летнем проспективном исследовании с участием 181 пожилого добровольца показано, что у пациентов с мультиинфарктной деменцией показатели мозгового кровотока начали снижаться примерно за 2 года до появления симптомов [17].

В ряде исследований мозгового кровотока пациентов с ЦВЗ установлено, что прием пентоксифиллина увеличивает региональный и глобальный мозговые кровотоки. Как ранее показано при изучении периферической циркуляции [18], несмотря на то что наибольший эффект препарата регистрируется в плохо перфузируемых областях, важным преимуществом пентоксифиллина является отсутствие синдрома обкрадывания – перераспределения крови из нормально в плохо перфузируемые участки ГМ [19, 20]. В исследовании регионарного кровотока у пациентов с деменцией пентоксифиллин в дозе 1200 мг в день внутрь в течение 4 нед увеличивал его на 15,9% против 1,7% в контрольной группе. Особенно выраженные положительные изменения имели место в регионах сниженного кровоснабжения – на 20,1%, в зонах нормального кровоснабжения – на 15,9%, а в зонах увеличенного кровоснабжения – на 8,6% [3, 21].

С целью изучить влияние пролонгированной формы пентоксифиллина (Вазонит® 600 мг 2 раза в сутки) на микроциркуляторное русло у больных с последствиями ИИ использовали методику биомикроскопии бульбарной конъюнктивы глаза. После проведенного курса лечения отмечено уменьшение количества микрогеморрагий, что подтверждало улучшение процесса кровоснабжения тканей, устранение явлений гипоксии, нормализацию проницаемости сосудистой стенки. Под влиянием пентоксифил-

лина наблюдали активацию коллатерального кровотока бульбарной конъюнктивы с увеличением количества действующих капилляров, что проявлялось уменьшением «зон запустевания». Кровоток становился богаче, а сеть сосудов – более выраженной [22].

Еще одним положительным эффектом пентоксифиллина является то, что он не приводит к изменениям системного артериального давления, что показано в метаанализе 15 исследований [23].

Другие эффекты пентоксифиллина

Есть данные о том, что пентоксифиллин способен влиять на клеточное старение, снижая экспрессию связанных с этим процессом генов [24]. Согласно исследованиям сосудорасширяющее действие пентоксифиллина зависит от возраста животных и их исходного вазомоторного тонуса. Реакция животных на лечение пентоксифиллином была более выраженной, если они были старше [25]. Эритроциты, выделенные из крови молодых и старых крыс, также различались по чувствительности к воздействию пентоксифиллина [26].

В эксперименте показано, что пентоксифиллин способен подавлять выработку провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли α (ФНО- α), мононуклеарными клетками периферической крови человека [27], *in vivo* и *in vitro* снижать экспрессию молекул адгезии моноцитами человека [28]. Кроме того, есть данные о том, что пентоксифиллин обладает способностью подавлять дифференцировку, созревание незрелых дендритных клеток, что также может лежать в основе иммунорегулирующего действия пентоксифиллина [29]. В двойном слепом проспективном плацебо-контролируемом исследовании 64 пациента с острым коронарным синдромом рандомизированы для приема пентоксифиллина по 400 мг 3 раза в день или плацебо в течение 6 мес. Через 1 и 6 мес анализировали уровень про- и противовоспалительных маркеров. Лечение пентоксифиллином значительно снизило скорректированные уровни С-реактивного белка и ФНО- α по сравнению с плацебо через 6 мес, существенно замедлило снижение уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 и повысило уровень противовоспалительного цитокина трансформирующего фактора роста β 1 [30]. В экспериментальном исследовании пероральный прием пентоксифиллина (40 мг/кг) кроликами, которых кормили обогащенной холестерином пищей с целью формирования атеросклеротических бляшек, уменьшил площадь атеросклеротической бляшки в аорте на 38% без изменений в липидном составе сыворотки. Интересно, что подобный эффект препарата связан со снижением активных форм кислорода, который, вероятно, является не прямым эффектом пентоксифиллина, а опосредованным снижением провоспалительных цитокинов [31]. Соответственно, препарат снижает уровень молекул, играющих важную роль в механизмах развития атеросклероза [32], что может тормозить его прогрессирование и предупреждать развитие сердечно-сосудистых событий.

В открытом рандомизированном контролируемом проспективном одноцентровом пилотном исследовании у 102 пациентов с СД 2-го типа и хронической болезнью почек в течение 18 мес определяли динамику толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и лодыжечно-плечевого индекса: в группах пациентов, принимавших пентоксифиллин, аспирина, и в контрольной группе. Через 18 мес в контрольной группе ТКИМ увеличилась на 0,015 мм (95% доверительный интервал – ДИ 0,008–0,024; $p < 0,01$), в группе пентоксифиллина – на 0,006 мм (95% ДИ -0,001–0,007; $p < 0,01$), в группе аспирина – на 0,014 мм (95% ДИ 0,004–0,019; $p < 0,01$). Соответственно, увеличение ТКИМ было значительно ниже в группе, принимавшей пентоксифиллин, чем в контрольной группе и группе, принимавшей аспирин ($p < 0,001$) [33].

Известно, что провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера при ХИМ [34]. В эксперименте показано, что введение пентоксифиллина в течение 6 ч после окклюзии средней мозговой артерии приводит к значительному уменьшению концентрации ФНО- α в ишемизированной коре, а также к снижению экстравазации эритроцитов и отека мозга в сравнении с контролем [35].

В ряде недавних исследований активно изучали антиоксидантные эффекты пентоксифиллина. Повышение уровня цАМФ в ГМ приводит к фосфорилированию ряда белков, играющих важную роль в защите клеток от окислительного стресса (ОС), например фактора-2, связанного с эритроидным ядерным фактором (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – Nrf2), который при ОС перемещается в ядро, где связывается с элементами антиоксидантного ответа в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты [36]. Введение крысам пентоксифиллина значительно улучшило двигательную активность и когнитивные функции, а также восстановило уровень дофамина и его метаболитов в мозге старых крыс. Кроме того, при введении препарата повышался уровень АТФ в митохондриях и активности митохондриальных комплексов I и V в мозге старых крыс [37]. В других исследованиях также подтверждено, что препарат улучшает энергетический обмен в нейронах [38]. Возвращаясь к вопросу о реологии крови, ОС может иметь тесную корреляцию с реологическим поведением эритроцитов и микроциркуляцией [39], например повышая жесткость мембран эритроцитов, что наблюдается у больных СД и/или артериальной гипертензией. В одном из исследований показано, что клинически значимые концентрации метаболитов пентоксифиллина, но не самого исходного препарата, значительно подавляют выработку супероксид анион-радикала активированными нейтрофилами [40].

Сказанное указывает на потенциальную возможность использования ингибиторов ФДЭ в лечении когнитивных нарушений.

Влияние пентоксифиллина на когнитивные функции

Учитывая комплексный гемореологический, противовоспалительный и иммунорегулирующий механизмы действия пентоксифиллина, препарат активно изучали в экспериментальных работах и в клинической практике на предмет его влияния на когнитивные функции.

В экспериментах показано, что пентоксифиллин может повышать обучаемость и устранять нарушения пространственной памяти у стареющих крыс [41], а также защищать мозговую ткань от повреждений и предотвращать ухудшение пространственной памяти в моделях гипоксически-ишемического повреждения ГМ, вызванного перевязкой сонной артерии у крыс [42].

В моделях сосудистой деменции у мышей продемонстрировано, что пентоксифиллин улучшает когнитивные функции в тестах на распознавание новых объектов, в Y-образном лабиринте и водном лабиринте Морриса. Кроме того, препарат уменьшает повреждения белого вещества в мозолистом теле и внутренней капсуле, что подтверждается гистологическим окрашиванием и анализом с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ). Электронная микроскопия показала большую толщину миелина в группе, получавшей пентоксифиллин, чем в контрольной группе [43].

Положительное влияние пентоксифиллина на обучение и память показано в экспериментальной работе с повреждением гиппокампа у крыс, вызванным глутаматом. Кроме того, негативное влияние на процессы памяти под действием глутамата устранялось предварительным введением пентоксифиллина. Глутамат вызывал структурное

поражение гиппокампа и снижение уровня цАМФ. Оба эффекта блокировались введением пентоксифиллина [44].

В 1980–90-е годы эффекты пентоксифиллина активно изучали у пациентов с деменцией. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность и безопасность пентоксифиллина у 80 пациентов с сосудистой деменцией. По данным нейропсихологических тестов, в группе активного лечения отмечены достоверные изменения когнитивного статуса по сравнению с группой плацебо. Аналогичное улучшение когнитивных функций также выявлено в подгруппе пациентов со ступенеобразным прогрессированием когнитивной дисфункции. Подчеркнута хорошая переносимость пентоксифиллина [45]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами пентоксифиллин (в дозе 400 мг 3 раза в день) назначали 64 пациентам с диагнозом, соответствующим критериям мультиинфарктной деменции (по DSM-III) в течение 36 нед. Целью исследования являлась проверка влияния пентоксифиллина на течение сосудистой деменции. В группе пентоксифиллина отмечено замедление ухудшения по «когнитивной» подшкале шкалы ADAS (шкалы оценки болезни Альцгеймера) [пункты ADAS 2–6, 8–10; $p=0,036$]. Для подгруппы из 40 пациентов, у которых были признаки, выявленные по результатам компьютерной томографии (КТ), и/или МРТ-признаки перенесенного инсульта, лечение пентоксифиллином связано со значительно более медленным ухудшением по общей шкале ADAS ($p=0,023$) и когнитивной подшкале ($p=0,020$), но не по некогнитивным подшкалам ($p=0,118$). Для подгруппы из 37 пациентов, у которых в анамнезе имелся хотя бы один клинический инсульт, лечение пентоксифиллином было связано со значительно меньшим ухудшением по общей шкале ADAS ($p=0,002$), по когнитивной подшкале ($p=0,001$), а также по «некогнитивной» подшкале ($p=0,017$) [46]. Для оценки эффективности пентоксифиллина у пациентов с мультиинфарктной деменцией с КТ-признаками сосудистого заболевания проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами. Диагноз выставляли в соответствии с критериями DSM-III-R. В исследование включены 289 пациентов, пентоксифиллин назначали по 400 мг 3 раза в день в течение 9 мес, эффективность оценивали каждые 3 мес. На фоне лечения при анализе «намерения лечить» (intention-to-treat analysis) отмечено статистически значимое улучшение когнитивного функционирования по пунктам, оценивающим когнитивные функции, шкалы GBS (Gottfries-Brane-Steen scale) и шкалы SCAG (Sandoz Clinical Assessment-Geriatric scale) [47]. Влияние пентоксифиллина на когнитивное функционирование изучено в плацебо-контролируемом исследовании, где препарат в течение 12 нед назначали 2 группам пациентов: с деменцией вследствие нейродегенеративного процесса и мультиинфарктной деменцией. У пациентов в группе сосудистой деменции отмечена статистически значимая динамика по сравнению с плацебо. В группе нейродегенеративной деменции достоверного улучшения когнитивного функционирования не выявлено [48]. Результаты описанных плацебо-контролируемых исследований пентоксифиллина при сосудистой деменции в отношении когнитивных эффектов комплексно проанализированы в систематическом обзоре. Выраженность и достоверность отличий возрастали при использовании более жестких критериев диагностики сосудистой деменции [49]. У пациентов с самыми начальными проявлениями деменции также показан клинический эффект пентоксифиллина в плацебо-контролируемом исследовании, в котором препарат назначали в дозе 400 мг 3 раза в день в течение двух 3-месячных периодов, разделенных 4-недельным перерывом. Нейропсихологические показатели и гемореологи-

ческие параметры оценивали в начале и в конце каждого этапа исследования. Согласно полученным результатам прием пентоксифиллина значительно улучшил психоинтеллектуальные показатели, снизил вязкость цельной крови и повысил фильтруемость эритроцитов [50]. Вопрос назначения пентоксифиллина с целью коррекции когнитивных функций при деменции и замедления ее прогрессирования требует проведения новых клинических исследований с учетом современных критериев, позволяющих дифференцировать умеренные когнитивные нарушения и синдром деменции.

У пациентов старше 65 лет с хронической недостаточностью мозгового кровообращения до лечения пропентофиллином и пентоксифиллином и через 3 мес после начала терапии оценивали изменения клинических симптомов. Выраженный терапевтический эффект проявлялся в уменьшении таких симптомов, как нарушение памяти, головокружение, головная боль, что ассоциировалось с улучшением кровотока в исследуемых зонах – в мозжечке, лобных, височных, теменных и затылочных долях, а также в таламусе по данным однофотонной эмиссионной КТ с использованием ^{123}I -IMP [51].

Стабилизация течения хронической церебральной сосудистой недостаточности на фоне пентоксифиллина показана в открытом сравнительном рандомизированном исследовании. Пентоксифиллин назначали курсами по 2 мес в дозе 300–400 мг/сут на фоне базовой терапии. На фоне терапии (3 курса в год) у пациентов снижался риск возникновения инсульта по сравнению с контрольной группой, получавшей базовую терапию, включающую комбинацию ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола [52, 53].

В других исследованиях также показан профилактический эффект пентоксифиллина в плане снижения повторных сосудистых событий. Сравнительное исследование по профилактике рецидивов транзиторных ишемических атак (ТИА) в течение 6-месячного периода наблюдения проведено у 73 пациентов, принимавших комбинацию ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола (1050 мг + 150 мг в день), и у 65 пациентов, принимавших пентоксифиллин (1200 мг в день). У 19 пациентов, принимавших аспирин и дипиридамола, зарегистрировано 80 рецидивов ТИА по сравнению с 19 такими эпизодами у 9 пациентов, принимавших пентоксифиллин [54]. В последующем более крупном исследовании, проведенном той же группой в течение 6 мес, у 14% человек, принимавших пентоксифиллин, и у 24,1% пациентов, принимавших аспирин и дипиридамола, наблюдали повторные ТИА [55].

Назначение пентоксифиллина в дозе 1200 мг/сут в течение 1 мес 55 пациентам с последствиями неинвалидирующего ИИ без тяжелого очагового неврологического дефицита сопровождалось положительным воздействием на когнитивные нарушения. Отмечены значимое улучшение памяти, внимания и других когнитивных функций, достоверное увеличение баллов по шкале MMSE, а также положительная динамика других неврологических показателей и снижение уровня фибриногена в крови [56]. С целью изучения клинических эффектов пентоксифиллина после инсульта проведено исследование, в котором Вазонит® (таблетки с контролируемым выделением) назначали в дозе 300 мг 2 раза в сутки в ранний восстановительный период лакунарного инсульта в течение 5 нед. По сравнению с базовой терапией на фоне приема препарата Вазонит® отмечены лучшее функциональное восстановление (большее число больных достигли полной независимости по индексу Бартела), более выраженное улучшение когнитивной деятельности (большой прирост баллов в тесте рисования часов и батарее тестов на лобную дисфункцию) [57].

Следовательно, в многочисленных клинических исследованиях подтверждено улучшение когнитивных функций на фоне пентоксифиллина.

Результаты исследований и длительный опыт практического использования пентоксифиллина показали его хорошую переносимость, отсутствие негативного влияния на жизненно важные функции и показатели центральной гемодинамики, редкое возникновение значимых побочных эффектов и высокий профиль безопасности у пациентов, в том числе у лиц пожилого возраста [18].

Пролонгированная форма пентоксифиллина (Вазонит®) и рекомендации по приему

Для уменьшения частоты приема пентоксифиллина создана ретардированная форма препарата – Вазонит® 600 мг. Пролонгированное высвобождение активного вещества обеспечивает более стабильный его уровень в крови на протяжении длительного периода времени, в том числе в ночные часы. При приеме таблеток препарата Вазонит® максимальная концентрация пентоксифиллина и его активных метаболитов достигается через 3–4 ч и сохраняется на терапевтическом уровне около 12 ч, что позволяет также предупредить ночные нарушения церебральной гемодинамики*. Постоянная концентрация пентоксифиллина в крови обеспечивает хорошую переносимость препарата, снижение рисков побочных эффектов. Показаны достоверно меньшая частота прекращения приема из-за нежелательных явлений, значимо более редкое возникновение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноты, рвоты, диспепсии, отрыжки, метеоризма) и центральной нервной системы (головокружения, головной боли), чем при приеме стандартного препарата [3, 58].

Вазонит® представлен в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, содержит 600 мг пентоксифиллина и назначается 2 раза в сутки, что позволяет улучшить соблюдение режима лечения и compliance пациентов. Риску для деления таблетки позволяет индивидуализированно подбирать дозировку препарата. Препарат производят в соответствии с европейским стандартом качества GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика) в Австрии, что гарантирует высокое качество.

Вазонит® относится к категории «вазоактивных» препаратов, восстанавливающих ауторегуляторные механизмы сосудистой системы ГМ, который в отличие от большинства вазодилатирующих препаратов действует именно в зонах нарушенного кровообращения (не вызывает синдром обкрадывания), имеет собственную доказательную базу и может быть рассмотрен в качестве оптимального выбора для пациентов с ЦВЗ в дополнение к базовой терапии. Благодаря своим фармакологическим и клиническим преимуществам Вазонит® является современным представителем полимодальной фармакотерапии ХИМ с хорошей переносимостью и эффективным препаратом выбора при когнитивных нарушениях сосудистого генеза. Назначение Вазонита патогенетически оправдано при сосудистых легких и умеренных когнитивных нарушениях с целью улучшения когнитивных функций и снижения рисков развития сосудистой деменции, а также в сочетании с базовой противодementной терапией при выраженных когнитивных нарушениях [59]. Приведенные в обзоре экспериментальные и клинические исследования демонстрируют обоснованность и целесообразность включения пролонгированной формы пентоксифиллина (Вазонит®) в схему лечения пациентов с когнитивным дефицитом на фоне ЦВЗ в суточной дозировке 1200 мг (по 600 мг 2 раза в день). Рекомендованы повторные курсовые приемы препарата длительностью 2–3 мес. Длительность лечения может устанавливаться врачом индивидуально в зависимости от клинической картины и получаемого терапевтического эффекта. У пациентов

с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) и тяжелыми нарушениями функции печени суточную дозу уменьшают до 600 мг с учетом индивидуальной переносимости. Пациентам с тяжелой формой ишемической болезни сердца или с гемодинамически значимыми стенозами сосудов ГМ рекомендовано начинать лечение с малых доз и постепенно увеличивать дозировку*.

Клинический пример

Пациентка В., 60 лет. Работает на руководящей должности в деканате университета. Обратилась с жалобами на снижение памяти.

Из анамнеза известно, что в течение 4 лет страдает гипертонической болезнью, которая хорошо контролируется подобранной гипотензивной терапией. Показатели липидного профиля, уровни глюкозы крови и гликированного гемоглобина в норме. Не курит.

При детализации предъявляет жалобы на нарушение памяти, отмечает, что часто забывает фамилии известных актеров (потом вспоминает), а также то, зачем пришла в комнату, может в магазине не вспомнить, что надо было купить. Отмечает, что не может длительное время концентрироваться на работе, стала чаще делать перерывы, часто ошибается, но перепроверяет себя, находит самостоятельно ошибки и исправляет. Стала чаще записывать то, что надо не забыть. С работой справляется. При длительной работе с документами быстро утомляется. По данным ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей брахиоцефальных сосудов стенозов не выявлено. По данным МРТ ГМ обнаружены единичные «сосудистые» очаги в лобных долях обоих полушарий.

В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. Психомоциональные нарушения (депрессия, тревога) не обнаружены. Нарушений сна нет. Новой коронавирусной инфекцией не болела. При нейропсихологическом тестировании в тесте на запоминание 3 слова из 5 вспомнила самостоятельно, 2 слова – с категорической подсказкой. Тест рисования часов – норма. Семантическая речевая активность – 17 слов за 1 мин, фонетическая речевая активность – 9 слов за 1 мин. Общий балл по шкале MMSE составил 29, по шкале МОСА – 25. Соответственно, у пациентки выявлен дизрегуляторный нейропсихологический профиль, уровень когнитивных нарушений – умеренный. Данных за гиппокампальный (нейродегенеративный) тип когнитивных нарушений не получено. Выявленный тип когнитивного снижения соответствует когнитивным нарушениям сосудистого генеза у пациентки с отягощенным сосудистым анамнезом. Противодementная терапия не требуется с учетом умеренного уровня когнитивных нарушений.

Пациентке назначен Вазонит® по 600 мг 2 раза в день курсом 3 мес. На повторном осмотре отметила улучшение памяти, внимания, снижение утомляемости, стала лучше справляться с работой. Нейропсихологическое тестирование показало улучшение выполнения теста на память (4 слова вспоминает самостоятельно, 1 слово – с категорической подсказкой), а также теста на фонетическую речевую активность (13 слов за 1 мин). Увеличился балл по шкале МОСА, составив 27. Рекомендовано: через 4–6 мес повторить курс приема препарата Вазонит® по 600 мг 2 раза в день длительностью 3 мес, когнитивный тренинг, контроль сосудистых факторов риска.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

*Вазонит®, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг. Инструкция по медицинскому применению препарата. РУ: П N013693/01.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

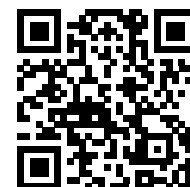
Литература/References

- Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Багманян С.Д. Хроническая ишемия мозга – междисциплинарная проблема. *Терапия*. 2021;5:149-56 [Chukanova EI, Chukanova AS, Bagmanyan SD. Chronic brain ischemia as an interdisciplinary problem. *Therapy*. 2021;5:149-56 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2021.5.149-156
- Khoury W, Trus R, Chen X, et al. Parsimonious Effect of Pentoxifylline on Angiogenesis: A Novel Pentoxifylline-Biased Adenosine G Protein-Coupled Receptor Signaling Platform. *Cells*. 2023;12(8):1199. DOI:10.3390/cells12081199
- Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*. 1987;34(1):50-97. DOI:10.2165/00003495-198734010-00003
- Di Perri T, Guerrini M, Pasini FL, et al. Hemorheological factors in the pathophysiology of acute and chronic cerebrovascular disease. *Cephalalgia*. 1985;5(Suppl. 2):71-7. DOI:10.1177/033310248500505212
- Marcinkowska-Gapińska A, Siemieniak I, Kawalkiewicz W, et al. Interdependence of Rheological and Biochemical Parameters of Blood in a Group of Patients with Clinically Silent Multifocal Vascular Cerebral Lesions. *Biomedicines*. 2023;11(7):2063. DOI:10.3390/biomedicines11072063
- Barshtein G, Gural A, Arbelle D, et al. Red Blood Cell Deformability Is Expressed by a Set of Interrelated Membrane Proteins. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12755. DOI:10.3390/ijms241612755
- Ugurel E, Goksel E, Cilek N, et al. Proteomic Analysis of the Role of the Adenylyl Cyclase-cAMP Pathway in Red Blood Cell Mechanical Responses. *Cells*. 2022;11(7):1250. DOI:10.3390/cells11071250
- Aviador DM, Dettelbach HR. Pharmacology of pentoxifylline, a hemorheologic agent for the treatment of intermittent claudication. *Angiology*. 1984;35(7):407-17. DOI:10.1177/000331978403500703
- Marcel GA, George C. Pentoxifylline and cerebrovascular diseases. *Eur Neurol*. 1983;22(Suppl. 1):89-97. DOI:10.1159/000115656
- Martin P, Vives P. The effect of pentoxifylline on red cell deformability in cerebrovascular accidents. *Curr Med Res Opin*. 1980;6(8):518-22. DOI:10.1185/03007998009109480
- Ott E, Lechner H, Fazekas F. Hemorheological effects of pentoxifylline on disturbed flow behavior of blood in patients with cerebrovascular insufficiency. *Eur Neurol*. 1983;22(Suppl. 1):105-7. DOI:10.1159/000115658
- Angelkott B, Spürk P, Habbaba A, Mähder M. Blood flow properties and walking performance in chronic arterial occlusive disease. *Angiology*. 1985;36(5):285-92. DOI:10.1177/000331978503600504
- Strano A, Davi G, Avelone G, et al. Double-blind, crossover study of the clinical efficacy and the hemorheological effects of pentoxifylline in patients with occlusive arterial disease of the lower limbs. *Angiology*. 1984;35(7):459-66. DOI:10.1177/000331978403500709
- Белова Л.А., Машин В.В., Прошин А.Н., Костишко Б.Б. Воздействие вазонита на структурно-функциональное состояние цитоплазматической мембраны эритроцитов больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):83-5 [Belova LA, Mashin VV, Proshin AN, Kostishko BB. The effect of vasonit on the structural/functional state of erythrocyte cytoplasmic membrane in patients with ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3):83-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2015115383-85
- Santos-Galduróz RF, Bueno OF, Yamaga LI, et al. Influence of blood viscosity to cerebral blood flow in older humans compared to young subjects. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):117-20. DOI:10.1016/j.clinph.2011.05.025
- Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):271-7. DOI:10.1016/j.arr.2011.12.009
- Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, et al. Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. *Neurology*. 1986;36(1):1-6. DOI:10.1212/wnl.36.1.1
- Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging*. 1995;7(6):480-503. DOI:10.2165/00002512-199507060-00007
- Bowton DL, Stump DA, Prough DS, et al. Pentoxifylline increases cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 1989;20(12):1662-6. DOI:10.1161/01.str.20.12.1662
- Kopenhagen K, Wenig HG, Müller K. Measurement of cerebral blood flow following intravenous administration of pentoxifylline ('Trental'). *Curr Med Res Opin*. 1977;4(7):521-8. DOI:10.1185/03007997709109343
- Hartmann A. Effect of pentoxifylline on regional cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. *Pharmatherapeutica*. 1981;2(8):528-31.
- Исакова Е.В., Рябцева А.А., Котов С.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт. *ПМЖ*. 2015;12:680 [Isakova EV, Riabteva AA, Kotov SV. Sostoianie mikrotsirkuliatornogo rusla u bol'nykh, perenesshikh ishemicheskii insul't. *RMZh*. 2015;12:680 (in Russian)].
- Brie D, Sahebkar A, Penson PE, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2016;34(12):2318-39. DOI:10.1097/HJH.0000000000001086
- Lin Y, Xu Z, Zhou B, et al. Pentoxifylline Inhibits Pulmonary Fibrosis by Regulating Cellular Senescence in Mice. *Front Pharmacol*. 2022;13:848263. DOI:10.3389/fphar.2022.848263
- Kaapa P, Raj JJ, Ibe BO, Anderson J. Effect of pentoxifylline in rabbit pulmonary circulation: influence of age and vasomotor tone. *Am J Physiol*. 1991;261(4 Pt. 2):H975-81. DOI:10.1152/ajpheart.1991.261.4.H975
- Seidler NW, Swislocki NI. The effects of pentoxifylline on the plasma membrane Ca²⁺ AT-Pase in age-separated rat and human erythrocytes. *J Clin Pharmacol*. 1992;32(4):332-7. DOI:10.1002/j.1552-4604.1992.tb03844.x
- Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):220-9. DOI:10.1681/ASN.2014010012
- Mohammadpour AH, Falsoleiman H, Shamsara J, et al. Pentoxifylline decreases serum level of adhesion molecules in atherosclerosis patients. *Iran Biomed J*. 2014;18(1):23-7. DOI:10.6091/ibj.1211.2013
- Zhang R, Bharadwaj U, Li M, et al. Effects of pentoxifylline on differentiation, maturation, and function of human CD14⁺ monocyte-derived dendritic cells. *J Immunother*. 2007;30(1):89-95. DOI:10.1097/01.cji.0000211323.53396.38
- Fernandes JL, de Oliveira RTD, Mamoni RL, et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):434-42. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.032
- Prasad K, Lee P. Suppression of hypercholesterolemic atherosclerosis by pentoxifylline and its mechanism. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):313-22. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.034
- Prasad K, Mishra M. Mechanism of Hypercholesterolemia-Induced Atherosclerosis. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(6):212. DOI:10.31083/j.rcm2306212
- Donate-Correa J, Ferri CM, Mora-Fernández C, et al. Pentoxifylline ameliorates subclinical atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomized pilot trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):314. DOI:10.1186/s12933-024-02393-x
- Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):4-8 [Gusev EI, Chukanova AS. Modern pathogenetic aspects of development of cerebral chronic ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3):4-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2015115314-8
- Vakili A, Mojarad S, Akhavan MM, Rashidy-Pour A. Pentoxifylline attenuates TNF-α protein levels and brain edema following temporary focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*. 2011;1377:119-25. DOI:10.1016/j.brainres.2011.01.001
- Шилловский Г.А., Сорокина Е.В., Орловский И.В. Транскрипционный фактор NRF2 – мишень активирующих антиоксидантную систему клетки препаратов: перспективы применения при возрастных заболеваниях. *Клиническая геронтология*. 2021;27(11-12):57-62 [Shilovsky GA, Sorokina EV, Orlovsky IV. Transcription factor NRF2 – a target of potential antioxidant drugs: prospects in treatment of age-related diseases. *Clin Gerontol*. 2021;27(11-12):57-62 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2499202111-12057-062
- Wang Y, Zhang T, Zhao H, et al. Pentoxifylline Enhances Antioxidative Capability and Promotes Mitochondrial Biogenesis in D-Galactose-Induced Aging Mice by Increasing Nrf2 and PGC-1α through the cAMP-CREB Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6695613. DOI:10.1155/2021/6695613

38. Bluhm RE, Molnar J, Cohen MM. The effect of pentoxifylline on the energy metabolism of ischemic gerbil brain. *Clin Neuropharmacol*. 1985;8(3):280-5. DOI:10.1097/00002826-198509000-00009
39. Maruyama T, Hieda M, Mawatari S, Fujino T. Rheological Abnormalities in Human Erythrocytes Subjected to Oxidative Inflammation. *Front Physiol*. 2022;13:837926. DOI:10.3389/fphys.2022.837926
40. Crouch SP, Fletcher J. Effect of ingested pentoxifylline on neutrophil superoxide anion production. *Infect Immun*. 1992;60(11):4504-9. DOI:10.1128/iai.60.11.4504-4509.1992
41. Hu R, Yuan BX, Su LZ, et al. Pentoxifylline promotes learning and memory function of aging rats and mice with induced memory impairment. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007;27(11):1734-7 (in Chinese).
42. Halis H, Bitiktas S, Bastug O, et al. Differential Effects of Pentoxifylline on Learning and Memory Impairment Induced by Hypoxic-ischemic Brain Injury in Rats. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17(3):388-99. DOI:10.9758/cpn.2019.17.3.388
43. Zheng L, Jia J, Chen Y, et al. Pentoxifylline alleviates ischemic white matter injury through up-regulating Merck-mediated myelin clearance. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):128. DOI:10.1186/s12974-022-02480-4
44. Cunha GM, Bezerra PJ, Saldanha MD, et al. Pentoxifylline improves learning and memory in glutamate-lesioned rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;66(4):687-94. DOI:10.1016/s0091-3057(00)00279-3
45. Blume J, Rühlmann KU, de la Haye R, Rettig K. Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline. *J Med*. 1992;23(6):417-32.
46. Black RS, Barclay LL, Nolan KA, et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(3):237-44. DOI:10.1111/j.1532-5415.1992.tb02075.x
47. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. *Eur Neurol*. 1996;36(5):315-21. DOI:10.1159/000117279
48. Ghose K. Oxpentifylline in dementia: a controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 1987;6(1):19-26. DOI:10.1016/0167-4943(87)90035-5
49. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(1):46-54. DOI:10.1097/00002093-200301000-00006
50. Parnetti L, Ciuffetti G, Mercuri M, et al. The role of haemorheological factors in the ageing brain: long-term therapy with pentoxifylline ('Trental' 400) in elderly patients with initial mental deterioration. *Pharmatherapeutica*. 1986;4(10):617-27.
51. Torigoe R, Hayashi T, Anegawa S, et al. Effect of propentofylline and pentoxifylline on cerebral blood flow using 123I-IMP SPECT in patients with cerebral arteriosclerosis. *Clin Ther*. 1994;16(1):65-73.
52. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ эффективности применения кавинтона, трентала и актовегина у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001;3(4):140-4 [Chukanova EI. Farmakoeonomicheskii analiz effektivnosti primeneniia kavintona, trentala i aktovegina u bol'nykh s distsirkulatornymi entsefalopatiiami. *Psikhiatriia i Psikhofarmakoterapiia*. 2001;3(4):140-4 (in Russian)].
53. Чуканова Е.И., Татаринова М.Ю., Соколова Н.А. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения дисциркуляторной энцефалопатии Кавинтоном и другими препаратами цереброваскулярного действия. *РМЖ*. 2002;16:716 [Chukanova EI, Tatarinova Mlu, Sokolova NA. Farmakoeonomicheskie aspekty dlitel'nogo lecheniia distsirkulatornoi entsefalopatii Kavintonom i drugimi preparatami tserebrovaskuliarnogo deistviia. *RMZh*. 2002;16:716 (in Russian)].
54. Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, et al. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative randomized trial of pentoxifylline versus conventional antiaggregants. *Eur Neurol*. 1985;24(1):73-81. DOI:10.1159/000115765
55. Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, et al. Comparative study of pentoxifylline vs antiaggregants in patients with transient ischaemic attacks. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1989;127:31-5. DOI:10.1111/j.1600-0404.1989.tb01808.x
56. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., и др. Коррекция реологических свойств крови – патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базилярной недостаточностью. *Врач*. 2005;6:45-9 [Boiko AN, Kamchatnov PR, Chugunov AV, et al. Korrektsiia reologicheskikh svoistv krovi – patogeneticheskii podkhod k lecheniiu bol'nykh s vertebral'no-baziliarnoi nedostatochnost'iu. *Vrach*. 2005;6:45-9 (in Russian)].
57. Дубенко О.Е., Кульгейко В.В., Сараева О.В., и др. Вазонит в терапии лакунарного инсульта. *Український неврологічний журнал*. 2008;3(3):75-80 [Dubenko OE, Kul'geiko VV, Saraeva OV, et al. Vasonit v terapii lakunarnogo insul'ta. *Ukrains'kii Nevrologichnii Zhurnal*. 2008;3(3):75-80 (in Russian)].
58. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., и др. Лечение пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения: в фокусе пентоксифиллин. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):50-8 [Chugunov AV, Kamchatnov PR, Kazakov AY, et al. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: pentoxifylline in focus. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):50-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.2.50-58
59. Ribaud G, Memo M, Gianoncelli A. Multi-target Natural and Nature-Inspired Compounds against Neurodegeneration: A Focus on Dual Cholinesterase and Phosphodiesterase Inhibitors. *Applied Sciences*. 2021;11(11):5044. DOI:10.3390/app11115044

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024



OMNIDOCUTOR.RU