

Алгоритмы терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга I и II стадии: результаты открытого клинического сравнительного исследования применения препарата Пикамилон

А.Б. Данилов¹, Н.Н. Шиндряева^{✉1}, И.В. Бородулина², Т.Д. Лунегов³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ООО «ХромсистемЛаб», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение эффективности и безопасности применения препарата Пикамилон у пациентов с I и II стадией хронической ишемии головного мозга (ХИМ).

Материалы и методы. В открытое сравнительное клиническое исследование включены 100 пациентов, которых распределили на 2 группы в зависимости от стадии ХИМ: n=50 (группа 1 с I стадией ХИМ), n=50 (группа 2 со II стадией ХИМ, средний возраст – 62,2±8,98 года). Пациентов группы 1 также разделили на подгруппы 1А (средний возраст – 55,6±6,76 года) и 1Б (средний возраст – 52,8±6,11 года), в которых применяли различные режимы лечения. Пациентам назначали препарат Пикамилон, общая продолжительность терапии в группе 1 составила 60 дней, в группе 2 – 70 дней. Исследование включало 4 визита: до лечения, через 10 дней, по окончании терапии (через 60/70 дней), через 1,5 мес после завершения лечения. Исследование проводили с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, шкалы вегетативных нарушений А.М. Вейна, шкалы неврологических нарушений А.И. Федина, шкалы качества сна Я.И. Левина. Оценивали состояние церебрального кровотока (доплерографию интракраниальных сосудов) и функцию эндотелия (уровни метилированных форм аргинина – асимметричного, симметричного диметиларгинина, монометиларгинина – и их соотношений). Регистрировали нежелательные явления на фоне терапии и переносимость лечения.

Результаты. На фоне лечения в группах пациентов с разной стадией ХИМ наблюдается статистически значимое когнитивное улучшение по Монреальской шкале оценки когнитивных функций ($p=0,022$ и $p<0,0001$), нарастающее в отсроченном периоде: более 80% пациентов общей выборки достигли уровня нормы при оценке в отдаленном периоде. У пациентов со II стадией ХИМ исходно отмечается худший когнитивный статус, при этом средний рост в баллах у них достоверно выше по сравнению с пациентами с I стадией ХИМ. Достоверно снижается вегетативная симптоматика, независимо от стадии ХИМ и режима терапии: достигнуто улучшение у 29 и 38% пациентов с I и II стадией ХИМ соответственно. Положительная динамика неврологических функций отмечена у 77% (с I стадией ХИМ) и 84% (со II стадией ХИМ) пациентов, эффект лечения нарастает в отсроченном периоде ($p<0,05$). Пациенты со II стадией ХИМ имеют исходно более выраженный неврологический дефицит, однако на фоне лечения среднее значение снижения по шкале ХИМ А.И. Федина у них статистически значимо выше ($p=0,037$), чем у пациентов с I стадией ХИМ. В обеих группах пациентов наблюдается статистически значимая сопоставимая положительная динамика (снижение) выраженности нарушений сна, нарастающая в отсроченном периоде. В подгруппе 1Б (с парентеральной терапией на старте) улучшение качества сна к визиту 2 наступает у 28% пациентов против 11% в подгруппе 1А, а к концу курса терапии (визит 3) эффект в группах сопоставим. Большинство пациентов (98%) отметили хорошую переносимость и комфортность терапии, при этом группы и подгруппы не различаются ($p>0,05$). Пикамилон оказывает влияние на показатели церебральной гемодинамики: на фоне терапии увеличивается доля пациентов, достигших нормализации гемодинамических параметров – до 100% при оценке показателя церебральной гемодинамики и индекса резистентности и до 93% при оценке индекса пульсации; толщина комплекса интима-медиа достоверно снижается. Пикамилон уменьшает концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции – исходно повышенные уровни асимметричного диметиларгинина в обеих группах и симметричного диметиларгинина в группе 2.

Заключение. Применение Пикамилона эффективно у пациентов с I и II стадией ХИМ, способствует значительному регрессу когнитивных нарушений, неврологического дефицита, улучшению качества сна и стабилизации вегетативной функции, функции эндотелия сосудов, снижает риск атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов. Оптимальная продолжительность терапии Пикамилоном при ХИМ составляет 2–2,5 мес в зависимости от стадии заболевания.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, цереброваскулярные заболевания, нейрометаболическая терапия, никотиноил-γ-аминомасляная кислота, Пикамилон, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Данилов А.Б., Шиндряева Н.Н., Бородулина И.В., Лунегов Т.Д. Алгоритмы терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга I и II стадии: результаты открытого клинического сравнительного исследования применения препарата Пикамилон. Consilium Medicum. 2025;27(2):99–111. DOI: 10.26442/20751753.2025.2.203195

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шиндряева Наталья Николаевна** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГП №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mont76@mail.ru

Данилов Андрей Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Бородулина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГБОУ ДПО РМАНПО

Лунегов Тимофей Дмитриевич – науч. сотр. научно-медицинского отд. ООО «ХромсистемЛаб», эксперт АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»

✉ **Natalia N. Shindryaeva** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mont76@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6560-2756

Andrei B. Danilov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8904-2538

Irina V. Borodulina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7526-1553

Timothy D. Lunegov – Res. Officer, Khromsystemsllab LLC. ORCID: 0000-0002-7020-9446

Algorithms for the treatment of patients with chronic cerebral ischemia of stages I and II with use of Picamilon: results of an open clinical comparative study

Andrei B. Danilov¹, Natalia N. Shindryaeva^{✉1}, Irina V. Borodulina², Timothy D. Lunegov³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Khromsistemslab LLC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of Picamilon in patients with stages I and II of chronic cerebral ischemia (CCI).

Materials and methods. An open comparative clinical trial included 100 patients who were divided into 2 groups depending on the stage of CCI: n=50 (group 1 with CCI stage I); n=50 (group 2 with CCI stage II, average age 62.2±8.98 years). Group 1 patients were also divided into subgroups 1A (mean age 55.6±6.76 years) and 1B (mean age 52.8±6.11 years), which used different treatment regimens. The patients were prescribed the drug Picamilon, the total duration of therapy in group 1 was 60 days, in group 2 – 70 days. The study included 4 visits: before treatment, 10 days later, at the end of therapy (60/70 days later), 1.5 months after the end of treatment. The study was conducted using the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA), the A.M. Wein scale of autonomic disorders, the A.I. Fedin scale of neurological disorders, and the Ya.I. Levin Sleep Quality Scale. The condition of cerebral blood flow (Dopplerography of intracranial vessels) and endothelial function (levels of methylated forms of arginine – ADMA, MMA, SDMA and their ratios) were assessed. Adverse events on the background of therapy and the tolerability of treatment were recorded.

Results. During treatment, statistically significant cognitive improvement on the MoCA scale ($p=0.022$ and $p<0.0001$) was observed in groups of patients with different stages of CCI, increasing in the delayed period: more than 80% of patients in the general sample reached the normal level when assessed in the long-term period. Patients with CCI II initially have a worse cognitive status, while their average score growth is significantly higher compared to CCI I. Autonomic symptoms significantly decrease, regardless of the stage of CCI and the treatment regimen: improvement in 29% and 38% of patients with CCI stages I and II, respectively. Positive dynamics of neurological functions was noted in 77% (CCI I) and 84% (CCI II) of patients, the effect of treatment increases in the delayed period ($p<0.05$). Patients with CCI II initially have a more pronounced neurological deficit, however, during treatment, the average decrease on the CCI Fedin A.I. scale is statistically significantly higher ($p=0.037$) than in patients with CCI I. In both groups of patients, there is a statistically significant comparable positive trend (decrease) in the severity of sleep disorders, increasing in the delayed period. In subgroup 1B (with parenteral therapy at the start), 28% of patients improved sleep quality by Visit 2 compared to 11% in subgroup 1A, and by the end of the course of therapy (Visit 3), the effect in the groups was comparable. The majority of patients (98%) noted good tolerability and comfort of therapy, while the groups and subgroups did not differ ($p>0.05$). Picamilon has an effect on cerebral hemodynamic parameters: against the background of therapy, the proportion of patients who have achieved normalization of hemodynamic parameters increases: up to 100% when assessing Vmax and resistance index and up to 93% when assessing pulsation index; the thickness of the intima media complex is significantly reduced. Picamilon reduces concentrations of markers of endothelial dysfunction – initially elevated levels of ADMA in both groups and SDMA in group 2.

Conclusion. The use of Picamilon is effective in patients with stages I and II CCI, contributes to significant regression of cognitive impairment, neurological deficit, improvement of sleep quality and stabilization of autonomic function; improves vascular endothelial function, reduces the risk of atherosclerosis and cardiovascular complications in patients. The optimal duration of Picamilon therapy in CCI is 2–2.5 months, depending on the stage of the disease.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, cerebrovascular diseases, neurometabolic therapy, nicotinoyl- γ -aminobutyric acid, Picamilon, endothelial dysfunction

For citation: Danilov AB, Shindryaeva NN, Borodulina IV, Lunegov TD. Algorithms for the treatment of patients with chronic cerebral ischemia of stages I and II with use of Picamilon: results of an open clinical comparative study. Consilium Medicum. 2025;27(2):99–111.

DOI: 10.26442/20751753.2025.2.203195

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) – вариант цереброваскулярной патологии, связанной с нарастающим (прогрессирующим) ухудшением кровоснабжения нервной ткани и структурно представленной многоочаговым или распространенным поражением головного мозга (ГМ) [1–3]. Патолофизиологической основой является поражение мелких пенетрантных артерий, кровоснабжающих базальные ганглии и подкорковое белое вещество [4, 5]. На тканевом уровне имеют место феномены нейроваскулярного разобщения и гипоперфузия с развитием энергодифицита и запуском процесса глутаматной эксайтотоксичности [6].

Несмотря на имеющиеся противоречия в терминологии и вопросах диагностики (в зарубежной практике клинические и нейровизуализационные признаки хронического цереброваскулярного заболевания обозначаются терминами «церебральная микроангиопатия», «болезнь малых сосудов», «сосудистые когнитивные нарушения»), ХИМ является весьма распространенным заболеванием. Так, в абсолютных числах в 2017 г. в России официально зарегистрированы 6 527 568 пациентов с ХИМ, что составляет около 5% населения нашей страны [5, 7].

Такое заболевание, как ХИМ, проявляется комплексом неврологических расстройств, в первую очередь когнитив-

ными нарушениями (КН), которые являются обязательной клинической характеристикой ХИМ, дебютируют раньше других симптомов неврологического дефицита и имеют тенденцию к прогрессированию в корреляции со стадийностью ХИМ. КН, связанные с хронической сосудистой патологией, имеют преимущественно неамнестический фенотип с доминантным нарушением регуляторных функций (планирования, организации и контроля произвольной деятельности), снижением концентрации внимания и способности к обучению и адаптации. Сосудистые когнитивные расстройства, как правило, всегда сопровождаются изменениями в эмоционально-поведенческой сфере в виде общей астенизации, депрессии, апатии или эмоциональной лабильности, которые усугубляются по мере прогрессирования заболевания [8, 9]. На поздней (III) стадии ХИМ пациенты испытывают существенные затруднения в профессиональной и социально-бытовой сфере, могут развиваться неопрятность внешнего вида, расторможенность. Однако кроме КН и эмоционально-поведенческих расстройств, для ХИМ характерны нарушения сна и очаговые неврологические симптомы, наиболее типичными из которых являются нарушения походки и координации движений, псевдобульбарный синдром, гипокинезия.

Хроническая цереброваскулярная недостаточность (ХЦВН) является полиэтиологичным заболеванием и развивается на фоне сочетания различных факторов риска, среди которых выделяют немодифицируемые и модифицируемые [10]. К первой группе относят возраст, пол, наследственную отягощенность по сосудистым и нейродегенеративным заболеваниям, генетические факторы. Модифицируемые факторы риска разделяются на связанные с образом жизни, физиологические, сопутствующие сосудистые заболевания, депрессию.

С образом жизни связаны низкий уровень образования и интеллектуальной активности, гиподинамия, избыточная масса тела, курение, недостаток социальных связей. Физиологическими факторами являются повышение артериального давления (АД), гипергликемия, инсулинорезистентность, метаболический синдром и сахарный диабет (СД), дислипидемия. Самостоятельный фактор риска – депрессия. Наиболее значимый фактор риска ХИМ и сосудистых КН – артериальная гипертензия (АГ), что обусловлено ее высокой распространенностью в популяции и развивающимися на ее фоне патологическими процессами в сосудистой системе ГМ, приводящими к формированию гипертонической ангиоэнцефалопатии. Влияя на модифицируемые факторы риска, можно уменьшить вероятность развития сосудистой недостаточности и/или снизить темпы ее прогрессирования. С этим связан основной принцип терапии ХИМ – коррекция факторов риска для предотвращения возникновения или прогрессирования патологического процесса. Большое значение имеют немедикаментозные методы поддержания и улучшения когнитивных функций (КФ) [11]. Когнитивная реабилитация определяется как комплекс лечебных мероприятий, направленных на улучшение КФ и повышение повседневной активности пациента, который включает методики классического когнитивного тренинга, тренинга с использованием компьютерных программ, когнитивной стимуляции и физических тренировок [12].

Медикаментозная терапия ХИМ направлена на улучшение КФ, коррекцию неврологического дефицита и предотвращение прогрессирования сосудистых нарушений. Лечение пациентов с ЦВН, учитывая патогенетические аспекты развития заболевания, должно быть нацелено на метаболическое обеспечение КФ, уменьшение ишемическо-гипоксической нагрузки и улучшение микрогемодикуляции. Большая роль принадлежит нейропротективной и антиоксидантной терапии, направленной на защиту мозга от неблагоприятных последствий ишемического каскада и окислительного стресса (ОС), активацию нейропластичности.

В работах многих авторов показана целесообразность применения лекарственных препаратов (ЛП), содержащих γ-аминомасляную кислоту (ГАМК), одним из которых является Пикамилон (МНН: никотиноил-ГАМК) [13–16]. Пикамилон является препаратом ноотропного ряда с вазоактивным и антиоксидантным действием, что обеспечивает патогенетическую терапию ХИМ и коррекцию неврологических симптомов. Учитывая, что в патогенезе ХИМ имеет место глутаматная эксайтотоксичность, в центральной нервной системе (ЦНС) начинают преобладать активирующие влияния вследствие дисбаланса глутамат- и ГАМК-ергических систем [17]. В связи с этим назначение препаратов с ГАМК-ергическим действием у пациентов с разной степенью выраженности симптомов хронического цереброваскулярного заболевания является патогенетически обоснованным.

Цель – изучение эффективности и безопасности применения препарата Пикамилон у пациентов с I и II стадией ХИМ.

Материалы и методы

Проведено открытое когортное сравнительное клиническое исследование пациентов с I и II стадией ХИМ.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики выборки пациентов

Группа	Пол	n	Возраст, лет, среднее (SD)	Тест Краскела–Уоллиса, p*
1А	Мужчины/женщины	3/22	55,6 (6,76)	0,00008
1Б	Мужчины/женщины	1/24	52,8 (6,11)	
2	Мужчины/женщины	5/45	62,2 (8,98)	

*Значимость отличий по показателю возраста между группами пациентов.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте 45–80 лет; установленный по критериям диагноз I и II стадии ХИМ (коды Международной классификации болезней I67.2, I67.4, I67.8, I67.9) [18]; наличие письменного информированного согласия пациента на включение в клиническое наблюдение; способность выполнять процедуры программы клинического наблюдения и строго соблюдать указания врача относительно медикаментозной терапии.

Критерии не включения: гиперчувствительность к компонентам препарата, хроническая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит сахарозы/изомальтозы (для назначения таблетированной формы), отказ подписывать информированное согласие на участие в клиническом исследовании, острые инфекционные заболевания, тяжелые психические отклонения, некомпенсированное течение СД, наличие тяжелых КН (стадия деменции), эпизод острого нарушения мозгового кровообращения в течение предшествующего года, несоответствие критериям включения, прием запрещенных препаратов.

Критерии исключения: добровольный отказ пациента от участия в программе, развитие серьезных нежелательных реакций, развитие в процессе лечения состояний, ассоциирующихся с критериями исключения, которых не было на момент включения в исследование, прием любых препаратов, относящихся к запрещенным.

В исследование включены 100 прошедших скрининг пациентов, которых распределили на две группы в зависимости от стадии ХИМ: в группу 1 включены 50 пациентов с I стадией ХИМ, в группу 2 – 50 пациентов со II стадией ХИМ. Пациентов группы 1 также разделили на подгруппы 1А и 1Б, в которых применяли различные режимы терапии методом централизованного компьютерного распределения вариантов. На исходном уровне пациенты в группах не различались по соотношению лиц разного пола. Пациенты в группе 2 статистически значимо были старше пациентов в группе 1, в том числе в каждой подгруппе (табл. 1).

Проанализирована частота встречаемости сопутствующих заболеваний в группах, в частности ишемической болезни сердца, атеросклероза, АГ, СД, с целью выявления корреляций факторов риска ХИМ и данных лабораторных исследований.

Пациенты подгруппы 1А (n=25) получали Пикамилон в таблетках 50 мг 3 раза в день в течение 60 дней (производитель – ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия). Пациенты подгруппы 1Б (n=25) получали Пикамилон сначала парентерально 100 мг (50мг/мл, 2 мл) внутримышечно в течение 10 дней, затем перорально в таблетках 50 мг 3 раза в день в течение 50 дней. Общая продолжительность лечения в группе 1 составила 60 дней. Пациенты группы 2 получали препарат Пикамилон сначала парентерально в дозе 200 мг (100 мг/мл, 2 мл) внутривенно в течение 10 дней, а затем перорально в таблетках 50 мг 3 раза в день 60 дней. Общая продолжительность лечения в группе 2 составила 70 дней. Период последующего наблюдения после завершения курса лечения в группах 1 и 2 составил 1,5 мес (45 дней).

Таблица 2. Схема дизайна исследования

Показатель	V1 (визит 0/ визит 1), день 0, очный	V2 (визит 2), день 11, телефон- ный звонок	V3 (визит 3), день 60/70, очный	V4 (визит 4), день 105/115, очный
Получение информированного согласия	X	–	–	–
Оценка соответствия критериям включения и невключения	X	–	–	–
Рандомизация и назначение препарата	X	–	–	–
Сбор медицинского анамнеза (сопутствующие заболевания и факторы риска; давность ХИМ; пол; сбор данных о недавней и сопутствующей терапии)	X	–	–	–
Сбор жалоб	X	X	X	X
Общеклинический неврологический осмотр (проверка уровня АД, частоты сердечных сокращений)	X	–	X	X
MoCA	X	–	X	X
Оценка вегетативных изменений по шкале А.М. Вейна	X	–	X	–
Оценка выраженности нарушений сна по анкете субъективных оценок сна Я.И. Левина	X	X	X	X
Оценка неврологических симптомов по амбулаторной шкале ХИМ А.И. Федина	X	–	X	X
Оценка клинической эффективности по исходу лечения	–	–	X	–
Оценка комфортности и переносимости терапии	–	–	X	–
УЗДС магистральных сосудов головы и шеи с регистрацией параметров	X	–	X	–
Забор венозной крови для последующего лабораторного определения показателей АДМА/СДМА/ММА	X	–	X	–
Регистрация НЯ с оценкой причинно-следственной связи с приемом препарата	–	X	X	–

Общий срок наблюдения в группе 1 составил 105 дней, в группе 2 – 115. По медицинским показаниям участники исследования могли получать другие ЛП, за исключением относящихся к запрещенным, таким как ноотропные, нейрометаболические, антиоксидантные, антиастенические, препараты, улучшающие микроциркуляцию и метаболизм ГМ, нейротропные витамины группы В.

Клиническое наблюдение за пациентами с ХИМ проводили в рамках рутинной медицинской практики в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта», Конституции РФ, Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных», в соответствии со всеми принципами Надлежащей клинической практики (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ Р 52379-2005), всеми применимыми требованиями административных инстанций, государственного законодательства и дизайном настоящего исследования.

Дизайн исследования предполагал 4 визита (3 очных и 1 дистанционный в форме телефонного звонка). Общая схема наблюдения представлена в табл. 2.

Эффективность проводимой терапии оценивали на основе динамики диагностических опросников, данных инструментальных и лабораторных исследований.

Для объективизации КФ применяли Монреальскую шкалу оценки КФ (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [19], которая оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов – 30. Нормой считается 26 баллов и более.

Оценку вегетативных изменений проводили по шкале А.М. Вейна. Опросник состоит из 11 вопросов, на которые пациент отвечает «Да» или «Нет». Общее количество баллов 15 и более указывает на синдром вегетативной дисфункции [20].

Качество сна оценивали по анкете субъективных оценок сна Я.И. Левина [21]. Анкета включает 6 вопросов, заполня-

ется пациентом. Максимальная суммарная оценка составляет 30 баллов. Нормой считается сумма 22 и более балла, при сумме 19–21 балл результат оценивается как пограничный, сумма менее 19 баллов свидетельствует о наличии инсомнии.

Неврологические симптомы в исследовании оценивали на основании амбулаторной шкалы ХИМ А.И. Федина [22]. Шкала разделена на 5 блоков («Общемозговые и астенические симптомы», «Черепные нервы», «Двигательная система» при условии отсутствия парезов [поза, сухожильные и кожные рефлексы, патологические рефлекс, походка, координация движений], «Речь и другие когнитивные функции», «Аффективные нарушения»), что позволяет полноценно диагностировать изменения неврологического статуса и оценивать в динамике эффективность проводимого лечения. Максимальное количество баллов – 180, большее количество баллов соответствует худшему состоянию пациента.

Проводили субъективную оценку эффективности проведенной терапии пациентами, при этом исход лечения оценивали как хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный. В результате подсчитывали число (%) пациентов с различными исходами. Пациенты заполняли шкалу общей переносимости терапии, в которой возможными вариантами ответов были хорошая, удовлетворительная и неудовлетворительная переносимость принимаемого препарата, а также подсчитывалось абсолютное и относительное число пациентов с разными вариантами ответов. Профиль безопасности препарата Пикамилон оценивали на основании регистрации и подсчета количества и типа нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ.

Инструментальную оценку эффективности проводимой терапии в исследовании проводили с помощью метода ультразвукового дуплексного сканирования магистральных сосудов головы и шеи (общих сонных артерий – ОСА, наружных СА – НСА, внутренних СА – ВСА, позвоночных артерий [ПА] с двух сторон) с регистрацией таких параметров, как линейная скорость кровотока (V_{max} – показатель церебральной гемодинамики, отражающий скорость движения крови вдоль сосуда), индекс резистентности (RI – индекс сопротивления кровотоку, который увеличивается при нарушении церебрального кровоснабжения), индекс пульсации

Таблица 3. Динамика изменения выраженности КН в баллах по шкале МоСа в группах пациентов с разными стадией ХИМ и режимами терапии

Группа	Среднее значение (SD)			Среднее значение изменения показателя V1–V3, критерий статистической значимости*	Среднее значение изменения показателя V3–V4, критерий статистической значимости*
	визит 1	визит 3	визит 4		
1	24,9 (3,78)	26,5 (2,77)	28,3 (2,18)	1,58 $p=0,022$	1,77 $p<0,0001$
1А	23,8 (4,44)	25,8 (3,37)		1,98 $p=0,065$	
1Б	26,1 (2,9)	27,2 (1,73)		1,14 $p=0,161$	
2	20,9 (4,79)	24,6 (3,64)	25,9 (3,88)	3,76 $p<0,0001$	1,22 $p=0,0006$
Критерий Манна–Уитни, р-значения для групп 1 и 2	0,00008	0,0065	0,0003		

*Непараметрический критерий Вилкоксона для парных значений (здесь и далее при анализе динамики показателя между визитами).

(PI, который отражает упруго-эластические свойства артерий и снижается с возрастом), толщина комплекса интимамедиа (КИМ), увеличение которого указывает на патологическое изменение артериальной стенки. Допплерографию проводили на аппарате Philips Affiniti 70.

Состояние эндотелия оценивали лабораторным исследованием венозной крови и определением уровней биомаркеров асимметричного (АДМА), симметричного (СДМА) диметиларгинина и монометиларгинина (ММА). Лабораторный анализ показателей осуществлен для 79 человек из общей выборки (для 37 пациентов из группы 1 и 42 из группы 2). Биоматериал (образцы венозной крови в объеме 5 мл) собирали до начала и после завершения терапии. Референсные значения для данных показателей составляют: ММА – 94,2–316,5 нг/мл; СДМА<73 нг/мл – низкий, 73–135 нг/мл – промежуточный, >135 нг/мл – высокий; АДМА<100 нг/мл – низкий, 100–123 нг/мл – промежуточный, >123 нг/мл – высокий. АДМА является продуктом распада белков, проникает из цитоплазмы клеток в плазму крови и вступает в непосредственный контакт с эндотелием сосудов, где, имея химическую структуру, схожую с L-аргинином, конкурирует с ним за активный сайт ферментов синтаз оксида азота, вызывая ингибирование NOS и предотвращая гиперпродукцию NO. Таким образом, АДМА – это эндогенный конкурентный ингибитор эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), который в настоящее время большинство исследователей рассматривают как общепризнанный маркер эндотелиальной дисфункции (ЭД) [23–26]. В экспериментах показано, что АДМА ингибирует эндотелий-зависимую релаксацию артерий, повышает уровень показателей, характеризующих степень ОС в эндотелиальных клетках, в частности усиливает синтез супероксидного анион-радикала эндотелиальными клетками [24]. Описанные молекулярные механизмы, которые активируются при повышении концентрации АДМА, приводят к развитию различных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, что дало основания рассматривать его уровень в качестве критерия и фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. СДМА, как и АДМА, образуется в результате внутриядерного метилирования L-аргининовых остатков различных регуляторных белков и после протеолиза выходит в цитоплазму.

СДМА экскретируется почками, в то время как АДМА в значительной степени метаболизируется путем цитоплазматического гидролиза ферментами диметиларгининди-метиламиногидролазами или трансаминирования при помощи фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы-2. Симметричный диметиларгинин является чувствительным биомаркером функции почек, концентрация которого увеличивается раньше, чем креатинин, по мере снижения скорости клубочковой фильтрации. СДМА отражает снижение почечной функции уже с 25%. ММА также является производным аргинина, влияющим на выработку оксида азота. В лабораторной практике могут оцениваться как концентрации указанных маркеров, так и их соотношения (АДМА/ММА, АДМА/СДМА, СДМА/ММА, (АДМА+СДМА)/ММА), которые используются для определения баланса между различными метаболитами аргинина и оценки их общего влияния на сердечно-сосудистую систему и функцию почек [27]. Соотношения АДМА/ММА, СДМА/ММА и (АДМА+СДМА)/ММА являются индикаторами сосудистых патологий и атеросклероза. Более высокие их значения указывают на патологию эндотелия. АДМА/ММА также коррелирует с толщиной интимы аорты.

Статистическую обработку и оформление результатов анализа проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26, MS EXCEL 2013. Для сравнения двух групп нормально распределенных количественных данных между собой использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок в случае нормально распределенных данных, а U-критерий Манна–Уитни – для данных, не соответствующих нормальному распределению. Для сравнения двух групп количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерий Вилкоксона и Краскела–Уоллиса. Количественные данные, полученные в ходе клинического наблюдения, прошли проверку на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, далее переменные, соответствующие нормальному распределению, описаны числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением среднего, а количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, – при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха. Для оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован интересующий эффект, использованы критерии МакНемара, Бхапкара и точный тест Фишера. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами) и их стандартной ошибкой. В данном клиническом наблюдении уровень статистической значимости равен 5% ($p=0,05$).

Результаты

В группы настоящего наблюдения включены 100 пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и составили популяцию ITT (Intent-To-Treat – все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата), 94 пациента, завершивших исследование в соответствии с протоколом, вошли в популяцию PP (Per Protocol). Выбытие 6 пациентов не было связано с развитием нежелательных реакций или иных критериев исключения. Эффективность исследовали в популяции PP. Популяция для оценки безопасности соответствовала ITT.

Группы пациентов с разной стадией ХИМ статистически значимо различаются по выраженности КН по шкале МоСа на исходном уровне и в процессе наблюдения (на визитах 3 и 4), при этом в подгруппах 1А и 1Б пациенты сопоставимы по когнитивному статусу до и после лечения ($p=0,066$ и $p=0,143$ соответственно); табл. 3.

В обеих группах пациентов с разной стадией ХИМ наблюдается статистически значимое увеличение значения баллов шкалы МоСа между визитами 1 и 3, а также в от-

Таблица 4. Динамика выраженности вегетативных изменений в баллах по шкале А.М. Вейна в группах пациентов с разными стадиями ХИМ и подгруппах с разными режимами терапии

Группа	Среднее значение (SD)		Среднее значение изменения показателя V1–V3, критерий статистической значимости
	визит 1	визит 3	
1	26,7 (14,0)	17,3 (12,2)	-9,39 p<0,0001
1А	29 (14,9)	19,2 (12,3)	-9,78 p=0,0004
1Б	24,1 (12,9)	15,2 (12)	-8,95 p=0,007
2	25,3 (13,1)	18,3 (15,2)	-6,96 p=0,0014
Критерий Манна–Уитни, р-значение для групп 1 и 2	0,52	0,97	

сроченном периоде (визит 4), при этом средний рост в баллах по шкале МоСа достоверно выше в группе пациентов со II стадией ХИМ по сравнению с пациентами с I стадией ХИМ. Улучшение показателей КФ наблюдается у 34 и 36% пациентов с I и II стадией ХИМ соответственно (**p=0,044** и **p=0,0008** по тесту МакНемара) непосредственно после курса терапии. В отсроченном периоде доля пациентов с когнитивным улучшением увеличилась до 42 и 68% в группах 1 и 2 (**p=0,013** и **p=0,027**, критерий МакНемара).

При оценке соматовегетативных симптомов у пациентов с ЦВН отмечено, что группы пациентов с разной стадией заболевания не различаются по выраженности изменений по шкале А.М. Вейна на визитах 1 и 3. В группах 1 и 2 наблюдается статистически значимое снижение значения баллов опросника на фоне лечения Пикамилоном, что свидетельствует о положительном влиянии терапии (табл. 4). Улучшение вегетативного контроля наблюдается у 29 и 38% пациентов с I и II стадией ХИМ соответственно (**p=0,024** и **p=0,0001**, критерий МакНемара). В подгруппах пациентов 1А и 1Б также наблюдается статистически значимое снижение значения баллов шкалы А.М. Вейна между 1 и 3-м визитами, при этом достоверных различий по динамике изменений и доле пациентов с клиническим улучшением между подгруппами на момент окончания курса терапии не отмечено (**p=0,235**, критерий Манна–Уитни, **p=0,13**, точный тест Фишера).

При исходной оценке по шкале Я.И. Левина значения у пациентов с разными стадиями ХИМ достоверно не различались и соответствовали пограничным нарушениям качества и структуры сна. На фоне лечения и в отсроченном

периоде в обеих группах, а также в подгруппах с разными режимами терапии отмечено статистически значимое снижение выраженности нарушений сна (табл. 5), что свидетельствует о положительном влиянии никотиноил-ГАМК на динамику инсомнического расстройства. На визитах 3 и 4 средние значения в группах 1 и 2 соответствовали оценке, указывающей на отсутствие нарушений сна, при этом по величине терапевтической динамики группы между собой не различались. В пределах группы 1 на визите 2 у большего числа пациентов с парентеральной терапией на старте (в подгруппе 1Б) фиксировались улучшение качества сна, увеличение длительности ночного сна, снижение частоты ночных пробуждений: в 28% случаев (**p=0,013**, критерий Бхапкара) против 11% в подгруппе 1А. На визите 3 эффект в группах был сопоставим: 47% в подгруппе 1Б и 53% в подгруппе 1А (**p=0,508**, точный критерий Фишера), что может свидетельствовать о более быстром наступлении клинического ответа при начале с инъекционных форм терапии. Следует отметить, что после окончания курса терапии (визит 3) у 50% больных в группе 1 и у 55% пациентов в группе 2 (**p<0,0001** и **p<0,0001**, критерий Бхапкара) отсутствовали жалобы на нарушение сна. В обеих группах отмечен пролонгированный эффект – на визите 4 нормализация сна достоверно зафиксирована у 84% в группе 1 (**p=0,0025**, критерий Бхапкара) и у 81% пациентов в группе 2, но без достижения статистической значимости (**p=0,284**, критерий Бхапкара).

При оценке по амбулаторной шкале неврологических симптомов А.И. Федина исходно пациенты со II стадией ХИМ имели более выраженный неврологический дефицит, чем пациенты с I стадией заболевания, при этом на фоне лечения в обеих группах наблюдается достоверная положительная динамика между 1 и 3-м визитами, но среднее значение снижения баллов в группе 2 статистически значимо выше (**p=0,037**), чем в группе 1. Полученный эффект ноотропного лечения нарастает в отсроченном периоде, что выражается в достоверной динамике среднего балла шкалы в группах (**p<0,0001** и **p=0,0002**); табл. 6. Улучшение неврологических симптомов наблюдается у 77 и 84% пациентов с I и II стадией ХИМ соответственно.

Подгруппы пациентов с I стадией ХИМ, получавших разные режимы терапии, не различались по выраженности неврологических симптомов исходно и после лечения, динамика снижения средних значений по шкале А.И. Федина была достоверной в каждой из подгрупп 1А и 1Б, однако различия средних значений между подгруппами не значимы, что указывает на одинаковое влияние разных режимов терапии на неврологическую симптоматику.

Результаты субъективной оценки пациентами назначенной терапии показали высокую степень ее эффективности:

Таблица 5. Динамика выраженности нарушений сна по анкете субъективных оценок сна Я.И. Левина в группах пациентов с разными стадиями ХИМ и подгруппах с разными режимами терапии

Группа	Среднее значение (SD)				Среднее значение изменения показателя V1–V2, критерий статистической значимости	Среднее значение изменения показателя V1–V3, критерий статистической значимости	Среднее значение изменения показателя V3–V4, критерий статистической значимости
	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4			
1	19,7 (3,77)	20,7 (3,19)	22,7 (3,46)	24,3 (3,06)	1,02 p=0,0005	3 p<0,0001	1,64 p=0,0002
1А	20,0 (4,37)	20,9 (3,63)	23,7 (3,72)		0,91 p=0,033	3,70 p=0,0026	
1Б	19,3 (3,04)	20,4 (2,69)	21,5 (2,80)		1,14 p=0,0035	2,24 p=0,0051	
2	18,5 (4,01)	19,3 (4,05)	21,8 (3,61)	22,8 (3,01)	0,82 p=0,004	3,26 p<0,0001	1 p=0,009
Критерий Манна–Уитни, р-значение для групп 1 и 2	0,12	0,082	0,428	0,08			

Таблица 6. Динамика изменения неврологических симптомов в баллах по шкале согласно амбулаторной шкале А.И. Федина в группах пациентов с разными стадией ХИМ и режимами терапии

Группа	Среднее значение (SD)			Среднее значение изменения показателя V1–V3, критерий статистической значимости*	Среднее значение изменения показателя V3–V4, критерий статистической значимости*
	визит 1	визит 3	визит 4		
1	11,9 (8,3)	6 (6,1)	2,77 (4,43)	-5,91 p<0,0001	-3,23 p<0,0001
1А	12,4 (8,12)	5,61 (5,12)		-6,83 p=0,0006	
1Б	11,3 (8,65)	6,43 (7,12)		-4,9 p=0,004	
2	17,4 (9,34)	8,06 (6,84)	5,31 (5,71)	-9,3 p<0,0001	-2,86 p=0,0002
Критерий Манна–Уитни, р-значение для групп 1 и 2	0,005	0,171	0,0151		

Таблица 7. Общее количество НЯ в группах пациентов

Тип НЯ/количество	Группа 1А (n=25)	Группа 1Б (n=25)	Группа 2 (n=50)
	2	2	4
Боль в эпигастальной области без изменений слизистых	1	1	
Покраснение в месте инъекции		1	2
Аллергическая реакция в виде крапивницы			1
ГБ	1		1

89% в группе 1 и 80% в группе 2 отметили исход лечения как «хороший», при этом неудовлетворительных исходов не зафиксировано. Большинство пациентов (98% в обеих группах и подгруппах) отметили хорошую переносимость и комфортность терапии, при этом группы и подгруппы не различались по данной оценке ($p=1$ между группами 1 и 2; $p=0,48$ между подгруппами 1А и 1Б, точный критерий Фишера).

При оценке безопасности терапии серьезных НЯ и случаев досрочного прекращения терапии, связанных с НЯ, не зафиксировано. Курс лечения Пикамилоном показал благоприятный профиль безопасности в 92% случаев, НЯ отмечены у 4 пациентов в группе 1 и у 4 человек в группе 2. Распределение по количеству и типу НЯ в группах представлено в табл. 7. Все зафиксированные НЯ самостоятельно купировались и не требовали коррекции дозы препарата.

Инструментальную оценку проводили до и после курса терапии препаратом Пикамилон на визитах 1 и 3. Данные дуплексного сканирования исследуемых артерий представлены в табл. 8 и 9.

У пациентов с начальной (I) стадией ХЦВН на фоне терапии никотиноил-ГАМК наблюдается тенденция к повышению скорости кровотока во всех исследуемых артериях, но статистически значимое увеличение отмечается в ОСА и НСА, при этом доля пациентов с Vmax в пределах нормы к завершению курса терапии составила 96% против 77% при исходной оценке. Толщина КИМ, увеличение которой свидетельствует о патологическом изменении артериальной стенки, после курса лечения достоверно уменьшается при исследовании всех церебральных артерий при левостороннем сканировании. На фоне терапии Пикамилоном отмечается тенденция к снижению индекса резистентности в

Таблица 8. Динамика показателей УЗДС магистральных сосудов головы и шеи в группе пациентов с I стадией ХИМ на фоне лечения

Ар-терия	Показатель	Сторона сканирования	Среднее значение (M±SD)		Среднее значение изменения показателя к визиту 3, р
			визит 1	визит 3	
ОСА	Линейная скорость кровотока	Левая	78,36±18,28	84,3±14,69	5,94 (0,008)
		Правая	76,85±20,39	83,27±14,75	6,42 (0,007)
	Индекс резистентности	Левая	0,75±0,08	0,71±0,07	-0,04 (0,023)
		Правая	0,74±0,07	0,74±0,06	0,003 (0,78)
	Толщина КИМ	Левая	0,36±0,43	0,35±0,41	-0,01 (0,042)
		Правая	0,36±0,43	0,35±0,41	-0,01 (0,069)
НСА	Линейная скорость кровотока	Левая	79,75±24,02	88,2±18,6	8,45 (0,004)
		Правая	78,91±27,11	89,59±19,16	10,7 (0,0002)
	Индекс резистентности	Левая	0,79±0,08	0,79±0,07	0 (0,759)
		Правая	0,79±0,08	0,8±0,06	0,004 (0,902)
	Толщина КИМ	Левая	0,36±0,43	0,35±0,41	-0,01 (0,042)
		Правая	0,36±0,43	0,35±0,41	-0,01 (0,07)
ВСА	Линейная скорость кровотока	Левая	1,85±0,97	2,01±0,9	0,16 (0,759)
		Правая	2,08±1,25	2,09±0,93	0,01 (0,769)
	Индекс резистентности	Левая	67,75±28,76	72,91±20,95	5,16 (0,091)
		Правая	65,43±23,24	72,36±17,27	6,93 (0,007)
	Толщина КИМ	Левая	0,75±0,13	0,69±0,1	-0,06 (0,116)
		Правая	0,74±0,13	0,73±0,07	-0,006 (0,706)
ПА	Линейная скорость кровотока	Левая	0,36±0,43	0,35±0,41	-0,01 (0,042)
		Правая	0,36±0,43	0,35±0,41	-0,01 (0,069)
	Индекс резистентности	Левая	1,61±1	1,38±0,68	-0,23 (0,313)
		Правая	1,7±1,19	1,38±0,73	-0,32 (0,193)
	Толщина КИМ	Левая	45,92±10,42	48,68±10,6	3,76 (0,085)
		Правая	44,98±11,47	47,64±10,28	2,66 (0,07)
ПА	Линейная скорость кровотока	Левая	1,61±5,92	0,72±0,08	-0,89 (0,658)
		Правая	0,75±0,09	0,73±0,07	-0,01 (0,442)
	Индекс резистентности	Левая	0,36±0,43	0,35±0,41	-0,01 (0,042)
		Правая	0,36±0,43	0,35±0,41	-0,01 (0,069)
	Толщина КИМ	Левая	1,43±0,88	1,42±0,66	-0,01 (1)
		Правая	1,44±0,8	1,47±0,7	0,03 (0,976)

большинстве церебральных артерий исследованных пациентов, а достоверно значимые изменения наблюдаются в ОСА и ПА ($p<0,05$), при этом наблюдается увеличение доли пациентов, достигших нормализации показателя, – 93–98% против 80–98% при исходной оценке. Влияние Пикамилона на индекс пульсации не достигает статистической значимости в церебральных артериях, однако наблюдается тенденция к увеличению доли пациентов, достигших нормализации показателя, – 82–93% против 68–86% при исходной оценке. Полученные результаты демонстрируют объективное влияние Пикамилона на показатели церебральной гемодинамики у пациентов с начальными проявлениями ХЦВН: препарат повышает линейную скорость кровотока, достоверно снижает толщину КИМ и индекс резистентности (сопротивления) кровотоку.

При оценке результатов инструментального исследования в группе пациентов со II стадией ХИМ наблюдается статистически значимое увеличение скорости кровотока в ОСА, НСА, ВСА, левой ПА к визиту 3. Во всех артериях наблюдается статистически значимое уменьшение толщи-

Таблица 9. Динамика показателей УЗДС магистральных сосудов головы и шеи в группе пациентов со II стадией ХИМ на фоне лечения

Ар-терия	Показатель	Сторона сканирования	Среднее значение $\pm$ SD		Среднее значение изменения показателя к визиту 3 (критерий статистической значимости p)
			визит 1	визит 3	
ОСА	Линейная скорость кровотока	Левая	72,08 $\pm$ 14,24	75,76 $\pm$ 13,86	3,68 (0,07)
		Правая	67,17 $\pm$ 15	75,38 $\pm$ 13,79	8,21 (0,0007)
	Индекс резистентности	Левая	0,76 $\pm$ 0,09	0,73 $\pm$ 0,06	-0,02 (0,034)
		Правая	0,78 $\pm$ 0,09	0,75 $\pm$ 0,07	-0,03 (0,0006)
	Толщина КИМ	Левая	0,17 $\pm$ 0,28	0,16 $\pm$ 0,22	-0,01 (0,006)
		Правая	0,17 $\pm$ 0,28	0,16 $\pm$ 0,22	-0,01 (0,006)
	Индекс пульсации	Левая	1,43 $\pm$ 0,95	1,36 $\pm$ 0,93	-0,07 (0,55)
		Правая	1,59 $\pm$ 1,21	1,4 $\pm$ 0,97	-0,19 (0,33)
НСА	Линейная скорость кровотока	Левая	70,24 $\pm$ 15,93	80,54 $\pm$ 19,47	10,3 (<0,0001)
		Правая	71,72 $\pm$ 18,34	78 $\pm$ 18,91	6,28 (0,0028)
	Индекс резистентности	Левая	0,79 $\pm$ 0,12	0,78 $\pm$ 0,07	-0,01 (0,539)
		Правая	0,79 $\pm$ 0,1	0,78 $\pm$ 0,09	-0,014 (0,346)
	Толщина КИМ	Левая	0,17 $\pm$ 0,28	0,16 $\pm$ 0,22	-0,01 (0,006)
		Правая	0,17 $\pm$ 0,28	0,16 $\pm$ 0,22	-0,01 (0,006)
	Индекс пульсации	Левая	2,14 $\pm$ 1,53	1,93 $\pm$ 1,32	-0,21 (0,539)
		Правая	1,76 $\pm$ 1,13	1,9 $\pm$ 1,23	0,14 (0,505)
ВСА	Линейная скорость кровотока	Левая	51,17 $\pm$ 17,25	58,76 $\pm$ 11,92	7,59 (0,0012)
		Правая	54,57 $\pm$ 16,63	59,66 $\pm$ 12,41	5,09 (0,01)
	Индекс резистентности	Левая	0,75 $\pm$ 0,17	0,72 $\pm$ 0,12	-0,03 (0,218)
		Правая	0,75 $\pm$ 0,12	0,72 $\pm$ 0,12	-0,04 (0,135)
	Толщина КИМ	Левая	0,17 $\pm$ 0,28	0,16 $\pm$ 0,22	-0,01 (0,006)
		Правая	0,17 $\pm$ 0,28	0,16 $\pm$ 0,22	-0,01 (0,006)
	Индекс пульсации	Левая	1,72 $\pm$ 1,37	1,5 $\pm$ 1,14	-0,22 (0,296)
		Правая	1,99 $\pm$ 1,57	1,5 $\pm$ 1,08	-0,49 (0,058)
ПА	Линейная скорость кровотока	Левая	43,92 $\pm$ 11,8	47,28 $\pm$ 10,66	3,36 (0,017)
		Правая	43,06 $\pm$ 11,88	45,32 $\pm$ 9,56	2,26 (0,067)
	Индекс резистентности	Левая	0,73 $\pm$ 0,09	0,72 $\pm$ 0,12	-0,006 (0,626)
		Правая	0,76 $\pm$ 0,1	0,73 $\pm$ 0,12	-0,04 (0,046)
	Толщина КИМ	Левая	0,17 $\pm$ 0,28	0,16 $\pm$ 0,22	-0,01 (0,006)
		Правая	0,17 $\pm$ 0,28	0,16 $\pm$ 0,22	-0,01 (0,006)
	Индекс пульсации	Левая	1,34 $\pm$ 0,94	1,47 $\pm$ 1,06	0,12 (0,615)
		Правая	1,73 $\pm$ 1,47	1,42 $\pm$ 1	-0,3 (0,406)

ны КИМ после курса терапии. В ОСА отмечается достоверное уменьшение индекса резистентности. При подсчете доли пациентов, достигших нормализации исследуемых параметров, получены следующие результаты: по V_{max} в некоторых артериях (в ВСА) показатель достигает 100% при исходной доле 94–98%, по RI – 88–100% против 68–92% при исходной оценке, по PI – 64–74% против 52–74% в начале курса терапии. Полученные данные свидетельствуют о достоверном положительном влиянии препарата Пикамилон на церебральную гемодинамику у пациентов с выраженной стадией ХИМ.

При межгрупповой оценке инструментальных данных отмечены следующие особенности: на исходном уровне и после курса терапии скорость линейного кровотока выше у пациентов с I стадией ХИМ – статистической значимости параметр достигается в ВСА и ОСА, при этом по остальным показателям УЗДС магистральных сосудов головы и

Таблица 10. Динамика лабораторных показателей метилированных форм аргинина и их соотношений в группах 1 и 2 на фоне лечения, Me (Q₁; Q₃)

Стадия ХИМ		Этапы наблюдения		Критерий статистической значимости, p^*
		визит 1	визит 3	
I (n=37)	АДМА	159 (146; 167)	135 (108; 157)	0,001
	СДМА	179 (163; 212)	179 (129; 199)	0,104
	АДМА/ММА	14,5 (13,4; 15,3)	12 (11,1; 12,4)	<0,001
	(АДМА+СДМА)/ММА	31,4 (28,3; 32,8)	26,3 (23,4; 29,6)	<0,001
	СДМА/ММА	17,3 (13,9; 18)	14,2 (12,2; 17,4)	0,002
II (n=42)	АДМА	167 (148,5; 177)	138 (115,5; 152)	<0,001
	СДМА	195 (173; 234)	186 (148,5; 233)	0,037
	АДМА/ММА	14,3 (13,15; 15,3)	11,2 (10,85; 12)	<0,001
	(АДМА+СДМА)/ММА	33,3 (28,65; 35,8)	26,4 (23,2; 31,5)	<0,001
	СДМА/ММА	18,1 (14,9; 20,25)	15,7 (12,15; 19,25)	0,002
Критерий Манна-Уитни, p^*	АДМА	0,249	0,811	–
	СДМА	0,038	0,345	
	АДМА/ММА	0,912	0,122	
	(АДМА+СДМА)/ММА	0,141	0,556	
	СДМА/ММА	0,104	0,377	

*Непараметрический критерий Вилкоксона при анализе динамики показателя между визитами в одной группе, *критерий Манна-Уитни при анализе межгрупповых различий (в группах 1 и 2).

шеи различия между группами с разными стадиями ХИМ не достоверны. Число пациентов, достигших нормализации церебрального кровотока, по большинству параметров сопоставимо при межгрупповом сравнении ($p>0,05$, критерий Фишера). Приведенные результаты указывают на то, что вазоактивный эффект Пикамилон не различается по величине у пациентов с разной стадией ХИМ.

Лабораторное исследование уровней концентрации метилированных форм аргинина в сыворотке крови, проведенное на выборке 79 пациентов (37 – из группы 1, 42 – из группы 2), показало, что уровни АДМА и СДМА у пациентов с ХИМ значительно выше, чем референсный интервал нормы, что связано с нарушением работы эндотелия и ОС и ведет к повышению риска атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Исходные значения АДМА и СДМА у пациентов со II стадией ХИМ выше, чем у больных с I стадией, однако статистической значимости различия достигают только по СДМА. На фоне терапии препаратом Пикамилон достоверно снижается уровень АДМА в обеих группах ($p=0,001$ и $p<0,001$), показатель СДМА не изменяется в группе 1, но значимо снижается у пациентов со II стадией ХИМ ($p=0,037$). Соотношения АДМА/ММА, (АДМА+СДМА)/ММА и СДМА/ММА, являющиеся индикаторами сердечно-сосудистого риска, достоверно снижаются во всех группах на фоне лечения (табл. 10). Полученные результаты свидетельствуют о патогенетическом благоприятном влиянии Пикамилон на эндотелиальную функцию и снижении риска прогрессирования ХЦВН и сердечно-сосудистых заболеваний вследствие проводимой терапии.

В общей выборке пациентов с ХИМ проанализирован спектр сопутствующих заболеваний и выявлены взаимосвязи факторов риска, выраженности клинической симптоматики и данных лабораторных исследований. Среди пациентов популяции ИГТ (n=100) СД выявлен в 16% случаев (1-й тип – у 1 пациента, 2-й – у 15), в 24% случаев определяли атеросклеротическое поражение ОСА, у 67% пациентов

Таблица 11. Сравнительная динамика показателя АДМА в общей выборке пациентов в зависимости от наличия атеросклеротического поражения на фоне лечения, Me (Q₁; Q₃)

Атеросклеротическое поражение	Визит 1	Визит 3	Критерий статистической значимости, p
Не выявлено	159 (145,75; 172,25)	135 (111,75; 149,25)	<0,001
ОСА	167,5 (166,25; 191,75)	145,5 (107,75; 159)	<0,001
Критерий Манна–Уитни, p	0,081	0,464	–

Таблица 12. Сравнительная динамика общего балла по шкале А.И. Федина в общей выборке пациентов в зависимости от наличия атеросклеротического поражения на фоне лечения, Me (Q₁; Q₃)

Атеросклеротическое поражение	Визит 1	Визит 3	Критерий статистической значимости, p
Не выявлено	11 (7; 17)	4 (0; 9)	<0,001
ОСА	14 (10,75; 18,75)	10,5 (3,75; 15,25)	0,036
Критерий Манна–Уитни, p	0,402	0,068	–

отмечена коморбидная АГ (1-я степень – у 18 пациентов; 2-я – у 37, 3-я – у 12), ишемическая болезнь сердца выявлена у 15% пациентов (функциональный класс I – у 7 пациентов, функциональный класс II – у 5).

Результаты анализа показали, что у пациентов с атеросклеротическим поражением СА уровни АДМА и общий балл по шкале А.И. Федина выше, чем у пациентов без атеросклероза, хотя различия и не достигают статистической значимости, что указывает на более выраженную ЭД, коррелирующую с худшим неврологическим статусом (табл. 11 и 12).

У всех пациентов с атеросклеротическим поражением терапия никотиноил-ГАМК оказывала достоверно положительный эффект, уменьшая неврологическую симптоматику заболевания и нивелируя патологические изменения в эндотелии.

У пациентов с АГ прослеживается взаимосвязь уровня АДМА и выраженности заболевания: чем выше степень АГ, тем более высокие значения лабораторного маркера ЭД (табл. 13). Такая же тенденция наблюдается при оценке неврологических симптомов по шкале А.И. Федина: более высокий общий балл, соответствующий худшему клиническому состоянию, выявляется при более высокой степени АГ, причем на этапе до лечения данные различия имеют статистическую значимость (табл. 14). На фоне проведенного лечения отмечается снижение АДМА и параметров оценочной шкалы, что указывает на терапевтический эффект в исследуемой выборке пациентов с повышенным АД.

Обсуждение

В настоящее время нет единых стандартов и клинических рекомендаций по лечению хронических форм ЦВН. В связи с этим, как отмечают различные авторы и клиницисты, практическому врачу приходится решать серьезную задачу обоснования выбора и использования ЛП с учетом существующих представлений о патогенезе хронической недостаточности мозгового кровообращения и требований доказательной медицины [1, 28, 29]. Решение подобной проблемы выбора рациональной терапии должно опираться на результаты научных исследований и собственный клинический анализ [1].

Таблица 13. Сравнительная динамика показателя АДМА в общей выборке пациентов в зависимости от степени АГ на фоне лечения, Me (Q₁; Q₃)

АГ	Визит 1	Визит 3	Критерий статистической значимости, p
Не выявлено	160,5 (145,25; 168,5)	136 (108,75; 163,5)	0,004
1-я степень	156,5 (145,5; 168,75)	139 (111,25; 147,5)	0,078
2-я степень	165,5 (152,5; 175,75)	131,5 (118,25; 150)	<0,001
3-я степень	170 (163,5; 195,25)	143,5 (119,25; 154,25)	0,156
Критерий Манна–Уитни, p	0,588	0,897	–

Таблица 14. Сравнительная динамика общего балла по шкале А.И. Федина в общей выборке пациентов от степени АГ на фоне лечения, Me (Q₁; Q₃)

АГ	Визит 1	Визит 3	Критерий статистической значимости, p
Не выявлено	9 (3,5; 14,75)	3,5 (0,75; 8,75)	<0,001
1-я степень	12 (7; 20)	3 (0,25; 5,75)	0,009
2-я степень	14,5 (9,25; 23,25)	7 (2,25; 15)	0,013
3-я степень	16,5 (9,75; 23,25)	5,5 (4; 14,5)	0,043
Критерий Манна–Уитни, p	0,039	0,205	–

Наиболее эффективной мерой профилактики прогрессирования хронических нарушений мозгового кровообращения является исключение или коррекция основных факторов риска их развития. Популяционная стратегия направлена на информирование населения о факторах риска, связанных с образом жизни, и о возможности их устранения или уменьшения негативного вклада [30–32]. Помимо коррекции модифицируемых факторов риска в терапевтический комплекс при ЦВН включаются мероприятия по поддержанию мозгового кровотока и метаболизма ГМ, фармакотерапия отдельных синдромов и симптомов заболевания, направленная на улучшение качества жизни больных [30]. Подходы к патогенетической терапии как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения основаны на единстве основных биологических процессов: нейропротекции, нейрорепарации и нейропластичности [33, 34]. В связи с этим предпочтение отдается мультимодальным ЛП с немедленным плеiotропным нейропротективным эффектом, поддерживающим и длительно текущий восстановительный процесс на основе нейропластичности.

Пикамилон, сочетающий молекулы ГАМК и никотинового остатка, является мультимодальным ноотропным ЛП патогенетической терапии острых и хронических форм ЦВН. Механизм его действия достаточно хорошо изучен: он проникает через гематоэнцефалический барьер и реализует в ГМ нейропротективные, ноотропные и вазоактивные эффекты ГАМК [15, 35]. Нейропротективный эффект Пикамилона опосредован повышением экспрессии белков ангиогенеза и снижением уровня индукторов апоптоза [36]. ГАМК в составе Пикамилона позволяет нивелировать эксайтотоксичность, вследствие чего реализуется немедленная нейропротекция [37–39]. Важной терапевтической мишенью Пикамилона является ЭД, развивающаяся при ХИМ. Эндотелиопротективный эффект препарата обеспечивает формирование долгосрочных механизмов нейропластичности [40].

В исследовании, ставившем своей целью изучение эффективности и безопасности применения Пикамила на у пациентов с ХИМ, показаны сравнительные особенности клинического действия препарата при различных стадиях заболевания, а также инструментальные и лабораторные изменения в сосудистой системе на фоне лечения. Кроме того, важным аспектом стала оценка эффективности в отсроченном периоде после завершения курса лечения для выявления клинических факторов нейропластичности.

Пациенты со II стадией ХИМ исходно имели достоверно худший клинический статус по оценке КФ и симптомов неврологического дефицита. Как отмечают авторы, КН являются достаточно ранним и специфичным симптомом ХИМ, составляют клиническое ядро хронического прогрессирующего цереброваскулярного заболевания, в связи с чем могут служить мерилем тяжести сосудистого поражения ГМ и критерием эффективности проводимой терапии [3, 32, 41, 42]. В исследовании продемонстрировано достоверное положительное влияние никотиноил-ГАМК на состояние КФ у пациентов с ХИМ на основании оценки по шкале MoCA, при этом прирост в баллах был значимо выше в группе 2 (у пациентов со II стадией ХИМ). Такой эффект можно объяснить большей приверженностью пациентов лечению и применением ступенчатой терапии препаратом Пикамилоном в увеличенной дозировке на старте (внутривенного введения 200 мг 10 дней, затем перорального приема 150 мг/сут 2 мес), что продиктовано исходно худшим статусом пациентов. По завершении курса лечения пациенты группы 1, по данным среднего балла шкалы, продемонстрировали нормализацию КФ ($26,5 \pm 2,77$), а в группе 2 при значимом приросте в 3,76 балла средние значения достигли $24,6 \pm 3,64$. Наиболее важным моментом исследования является тот факт, что в отсроченном периоде наблюдения через 1,5 мес после окончания активного лечения отмечается продолжающийся прирост баллов по шкале MoCA в обеих группах, что связано с когнитивным восстановлением, основанным на длительно текущих процессах нейропластичности. Следует отметить, что в отношении КФ выбранная схема лечения в обеих группах продемонстрировала эффект, при этом разные режимы в подгруппах 1А и 1Б не имели различий по величине и скорости клинического улучшения.

В связи с тем что симптоматика ХИМ не ограничивается когнитивными расстройствами, которым, как правило, сопутствуют контрэнтные изменения в эмоционально-поведенческой сфере, в исследовании оценивали симптомы инсомнии и вегетативного расстройства [5, 43, 44]. Следует отметить, что соматовегетативная симптоматика не различается по выраженности у пациентов с разными стадиями ЦВН. Продemonстрировано, что Пикамилоном обладает вегетокорректирующим действием: на фоне терапии снижается вегетативная симптоматика, независимо от стадии ХИМ и режима терапии, значимое улучшение наступает в среднем у 1/3 пациентов (у 29 и 38% человек с I и II стадией ХИМ соответственно), что проявляется в снижении выраженности или купировании диффузной ГБ, повышении работоспособности и мотивации, нормализации структуры сна. Вегетостабилизирующее действие Пикамила можно объяснить ГАМК-ергическим механизмом: известно, что ГАМК вовлечена в патофизиологию тревожного расстройства – у пациентов с тревогой в коре ГМ снижается уровень ГАМК, вследствие чего происходят нейрогуморальный дисбаланс и вегетативная активация [45–47]. Пикамилоном способствует купированию нейровегетативных симптомов и воздействует на основные звенья патогенеза при вегетативной дисфункции: нормализует процессы торможения в ЦНС и устраняет избыточную возбудимость нейронов за счет синаптических эффектов ГАМК; устраняет повышенную тревожность и восстанавливает

нейрогуморальный дисбаланс, обеспечивая достаточный уровень концентрации ГАМК в ЦНС.

ГАМК-ергическими влияниями также можно объяснить положительное воздействие Пикамила на засыпание и качество сна. В проведенном исследовании показано, что в группах пациентов с разными стадиями ХИМ наблюдается статистически значимая сопоставимая положительная динамика (снижение) выраженности нарушений сна, нарастающая в отсроченном периоде. Однако в подгруппе 1Б (с парентеральной терапией на старте) улучшение качества сна к визиту 2 (через 10 дней после начала лечения) наступает у 28% пациентов против 11% в подгруппе 1А, при этом к концу курса терапии (к визиту 3) эффект в группах сопоставим. Данный результат связан с тем, что при назначении ступенчатой терапии с парентеральным стартом наблюдается более раннее наступление клинического эффекта, чем только при пероральном приеме (150 мг/сут 2 мес), при этом эффективность у различных режимов терапии одинакова при завершении полного курса. Таким образом, парентеральное введение препарата обеспечивает более быстрое насыщение фармакодинамических мишеней и максимизацию терапевтического эффекта, но при соблюдении полного курса приема препарата пероральное и парентеральное введение сопоставимы и обеспечивают отсроченное действие.

Как отмечено ранее, пациенты со II стадией ХИМ исходно имели более выраженную неврологическую симптоматику в соответствии с оценкой по шкале А.И. Федина. Наиболее выраженные изменения выявлялись по разделу «Общемозговые и астенические симптомы»: максимальное количество баллов при оценке головной боли имело место у 89% больных, у 86% имелись нарушения сна, у 58% – жалобы на головокружения несистемного характера. Однако на фоне лечения среднее значение снижения по шкале ХИМ А.И. Федина в группе пациентов со II стадией ХИМ статистически значимо выше ($p=0,037$), чем у пациентов с I стадией ХИМ. В исследовании Пикамилоном продемонстрировал достоверно положительное влияние на состояние двигательных и общемозговых функций пациентов с сосудистым поражением ГМ: после курса терапии улучшение неврологических симптомов отмечено у 77% пациентов с I стадией ХИМ и 84% со II стадией ХИМ, при этом эффект лечения нарастает в отсроченном периоде, что выражается в достоверной динамике среднего балла шкалы ($p<0,05$). Динамика неврологических симптомов не различается в группах с разными режимами терапии (в подгруппах 1А и 1Б). Дополнительно проведена оценка неврологических симптомов в зависимости от наличия атеросклеротического поражения ОСА. Атеросклероз артериальных сосудов является фактором риска ЭД и ЦВН [48–52]. В исследовании почти у 1/4 (24%) пациентов обнаружено атеросклеротическое поражение артерий, что коррелирует с литературными данными выявляемых факторов риска. Пациенты с атеросклерозом магистральных артерий головы и шеи имели худшую оценку неврологических функций, однако статистической значимости различия не достигали, при этом на фоне терапии никотиноил-ГАМК неврологический статус достоверно улучшился как у больных с выявленным атеросклеротическим поражением ОСА, так и без него.

Инструментальная оценка состояния церебральной гемодинамики – дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи – продемонстрировала, что Пикамилоном оказывает влияние на показатели сосудистой системы: повышает линейную скорость кровотока, достоверно снижает толщину КИМ и индекс резистентности (сопротивления) кровотоку. На основании данных экспериментальных и клинических исследований, длительной практики применения никотиноил-ГАМК известно, что сочетание активных молекул в препарате обеспечивает его выраженное вазоактивное действие в ряду других ноот-

ропных средств [40, 53, 54]. Вазотропные эффекты Пикамилон проявляются в том, что он увеличивает объемную скорость мозгового кровотока и функциональную устойчивость сосудов мозга к повышению АД, нормализует тонус церебральных сосудов, улучшает венозный отток из полости черепа, оказывает антиагрегантное и прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов [16, 40, 53, 54].

Полученные в исследовании результаты инструментальной диагностики подтверждают ранее опубликованные данные и фармакодинамику препарата. При оценке на исходном этапе отмечено, что скорость линейного кровотока достоверно выше у пациентов с I стадией ХИМ, однако по остальным показателям различия между группами не достигают статистической значимости. На фоне терапии Пикамилоном выявлена тенденция к повышению скорости кровотока во всех группах, при этом число пациентов с данным показателем в пределах нормы к визиту 3 составило 96–100% против 77–91% при оценке на визите 1. Обнаружена тенденция к снижению индекса резистентности в большинстве церебральных артерий исследованных пациентов, достоверно значимые изменения наблюдались в ОСА и ПА ($p < 0,05$), а увеличение доли пациентов, достигших нормализации показателя, составило 93–98% на визите 3 против 80–98% на визите 1 в группе 1 и 88–100% против 68–92% при исходной оценке в группе 2. Влияние Пикамилон на индекс пульсации не достигает статистической значимости в церебральных артериях, однако наблюдается тенденция к увеличению доли пациентов, достигших нормализации показателя: 82–93% против 68–86% при исходной оценке в группе 1 и 64–74% против 52–74% в группе 2. Наиболее важным результатом, продемонстрированным в исследовании, является статистически значимое уменьшение толщины КИМ после лечения при исследовании всех церебральных артерий у пациентов с I и II стадией ХИМ. В ряде исследований показано, что параметры церебральной гемодинамики, составляющие сосудистый гомеостаз, тесно коррелируют с состоянием эндотелия [27, 55–59]. При ЭД снижается скорость кровотока, повышается сопротивление за счет жесткости сосудистой стенки и увеличивается толщина КИМ. В свою очередь подобные изменения приводят к развитию инсультов, микроинфарктов, лейкоареоза и атрофии ГМ с КН [57, 60, 61]. Таким образом, Пикамилон, оказывая положительный эффект на показатели магистральной церебральной гемодинамики и состояние сосудистой стенки, улучшает функцию эндотелия и прогноз течения cerebrovasкулярной патологии.

Приведенный тезис подтверждается и результатами лабораторного исследования метилированных форм аргинина, являющихся маркерами ЭД. Повышенный уровень АДМА как основного показателя ЭД [62] определялся у всех пациентов, но у пациентов группы 2 медиана значений была выше, что коррелирует со стадийностью заболевания. На фоне лечения препаратом никотиноил-ГАМК АДМА основные соотношения метилированных форм аргинина достоверно снижались во всех группах, что указывает на патогенетический механизм действия Пикамилон, связанный с улучшением функции эндотелия, снижением риска атеросклероза, КН и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХИМ. Сравнительный анализ субгрупп показал, что в когортах пациентов с наличием атеросклеротического поражения и АГ медианы значений АДМА выше, чем у испытуемых, не имеющих данных признаков, хотя различия и не достигают статистической значимости. Полученные результаты указывают на то, что факторы риска атеросклероза и повышенного АД ухудшают состояние эндотелия сосудистой стенки, при этом чем выше степень АГ, тем больше концентрация АДМА. Важно отметить, что применение Пикамилон достоверно уменьшает уровень метилированных форм аргинина и у данных пациентов.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод об эффективности препарата Пикамилон в отношении основных симптомов ХИМ: неврологического дефицита, КН и инсомнии. Благодаря ГАМК-ергическому и вазоактивному механизмам эффект терапии достоверно нарастает в течение 1,5 мес после окончания приема препарата. У пациентов со II стадией ХИМ отмечается более значимый регресс клинических симптомов нарушений сна на фоне ступенчатой терапии Пикамилоном (внутривенного введения 200 мг в течение 10 дней, затем перорального приема 150 мг/сут 2 мес). Никотиноил-ГАМК обладает вегетативно-симптоматическим действием: на фоне терапии снижается вегетативная симптоматика, независимо от стадии ХИМ и режима терапии, значимое улучшение наступает более чем у 1/3 пациентов. При назначении ступенчатой терапии с парентеральным стартом (100 мг внутримышечно 10 дней, затем перорально 150 мг 50 дней) наблюдается более раннее наступление клинического эффекта, чем только при пероральном приеме (150 мг 2 мес), при этом эффективность у различных режимов терапии одинакова при завершении полного курса. Терапия Пикамилоном имеет высокую эффективность (до 89%) и хорошую переносимость у 98% пациентов. Пикамилон как в парентеральной, так и пероральной форме обладает благоприятным профилем безопасности курсового лечения: зафиксировано менее 8,6% НЯ у пациентов в общей выборке. Ноотропный препарат Пикамилон оказывает влияние на показатели церебральной гемодинамики: повышает линейную скорость кровотока, достоверно снижает толщину КИМ и индекс резистентности (сопротивления) кровотоку, при этом вазоактивный эффект препарата не различается по величине у пациентов с разной стадией ХИМ. Пикамилон может способствовать улучшению функции эндотелия, снижению риска атеросклероза, КН и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХИМ, что подтверждается снижением уровней концентрации маркеров ЭД – метилированных форм аргинина. Оптимальная продолжительность терапии Пикамилоном при ХИМ составляет 2–2,5 мес в зависимости от стадии заболевания.

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.

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

- Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский совет*. 2020;(2):16-24 [Soloveva EYu, Amelina IP. Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of the treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):16-24 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-2-16-24
- Парфенов В.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский совет*. 2020;(8):11-7 [Parfenov VA. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):11-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-8-11-17
- Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;(13(1):4-12 [Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (predementia) stage. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2021;(13(1):4-12 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-14-12
- Гололева А.Г., Захаров В.В. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;(12(5):84-91 [Goloveva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;(12(5):84-91 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-5-84-91
- Захаров В.В., Мартынова О.О. Анализ особенностей когнитивных нарушений в диагностике и дифференциальной диагностике хронических цереброваскулярных заболеваний. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;(18(15):18-26 [Zakharov VV, Martynova O.O. Cognitive Evaluation in Diagnosis and Differential Diagnosis of Chronic Cerebral Vascular Diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;(18(15):18-26 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-15-18-26
- Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, et al. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci*. 2021;(13):654931. DOI:10.3389/fnagi.2021.654931
- Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Ч. 4. М. 2018 [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. Obshchaia zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2017 g. Ch. 4. Moscow. 2018 (in Russian)].
- Яхно Н.Н., Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2012 [Iakhno NN, Gusev EI, Bogolepova AN. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniakh. Moscow: MEDpress-inform, 2012 (in Russian)].
- Cummings JL. Subcortical dementia. *Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology*. *Br J Psychiatry*. 1986;149:682-97. DOI:10.1192/bjp.149.6.682
- Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(2 Dementia):425-37. DOI:10.1212/01.CON.0000429174.29601.de
- Бородулина И.В. Когнитивная реабилитация. Обзор. *Коморбидная неврология*. 2024;(2):41-9 [Borodulina IV. Cognitive Rehabilitation. A Review. *Comorbidity Neurology*. 2024;(2):41-9 (in Russian)]. DOI: 10.62505/3034-185x-2024-1-2-41-49
- GJ OS. Safety and efficacy of rTMS in treating depression and cognitive dysfunction following traumatic brain injury: Experience of an outpatient neurorehabilitation center. *J Spine Neurosurg*. 2019;07. DOI:10.4172/2325-9701-c6-025
- Костенко Е.В., Кашежев А.Г., Петрова Л.В., Энеева М.А. Медикаментозное сопровождение реабилитации пациентов, перенесших инсульт: роль ГАМК-ергических препаратов. *Медицинский совет*. 2023;(17(21):80-91 [Kostenko EV, Kashezhov AG, Petrova LV, Eneeva MA. Medical support of rehabilitation of stroke patients: the role of GABAergic drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(17(21):80-91 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2023-408
- Смирнова А.А., Живолупов С.А. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Медицинский совет*. 2023;(6):85-93 [Smirnova AA, Zhivolupov SA. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(6):85-93 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2023-099
- Данилов А.Б., Шиндряева Н.Н., Бородулина И.В., Лунегов Т.Д. Интегративная оценка эффективности и безопасности амбулаторного применения препарата Пикамилон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;(124(7):119-30 [Danilov AB, Shindryaeva NN, Borodulina IV, Lunegov TD. Integrative assessment of the effectiveness and safety of outpatient use of Picamilon. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;(124(7):119-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202412407119
- Данилов А.Б., Шиндряева Н.Н., Бородулина И.В., Лунегов Т.Д. Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Пикамилон у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;(124(8):1-10 [Danilov AB, Shindryaeva NN, Borodulina IV, Lunegov TD. Clinical efficacy and safety of Picamilon in patients with progressive chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;(124(8):1-10 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20241240811
- Al-Nasser MN, Mellor IR, Carter WG. Is L-Glutamate Toxic to Neurons and Thereby Contributes to Neuronal Loss and Neurodegeneration? A Systematic Review. *Brain Sci*. 2022;(12(5):577. DOI:10.3390/brainsci12050577
- Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М.: МНА, 2006 [Spravochnik po formulirovaniu klinicheskogo diagnoza boleznei nervnoi sistemy. Pod red. VN Shtoka, OS Levina. Moscow: MNA, 2006 (in Russian)].
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Вейн А.М., Голубев В.Л. Вегетативные расстройства. Клиника, лечение, диагностика. Руководство. М.: МНА, 2010 [Vein AM, Golubev VL. Vegetativnye rasstroistva. Klinika, lechenie, diagnostika. Rukovodstvo. Moscow: MNA, 2010 (in Russian)].
- Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И., и др. Фармакотерапия инсомний: роль Имована. Расстройства сна. Под ред. Ю.А. Александровского, А.М. Вейна. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995 [Levin Ial, Eligulashvili TS, Posokhov SI, et al. Farmakoterapiia insomni: rol' Imovana. Rasstroistva sna. Pod red. IuA Aleksandrovsikogo, AM. Veina. Saint Petersburg: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995 (in Russian)].
- Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consilium Medicum*. 2016;(18(2):8-12 [Fedin AI. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. *Consilium Medicum*. 2016;(18(2):8-12 (in Russian)].
- Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(9):2032-7. DOI:10.1161/01.atv.20.9.2032
- MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol*. 1996;119(8):1533-40. DOI:10.1111/j.1476-5381.1996.tb16069.x
- Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии артериальной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2017;95(11):965-70 [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. The role of asymmetric dimethylarginine in the development of arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(11):965-70 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2017-95-11-965-970
- Gao Q, Fan Y, Mu LY, et al. S100B and ADMA in cerebral small vessel disease and cognitive dysfunction. *J Neurol Sci*. 2015;354(1-2):27-32. DOI:10.1016/j.jns.2015.04.031
- Верюгина Н.И., Чимагомедова А.Ш., Старовойтова И.М., Левин О.С. Эндотелиальная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;(6(2):73-80 [Veriugina NI, Chimagomedova ASH, Starovoitova IM, Levin OS. Endothelial dysfunction in chronic vascular encephalopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;(6(2):73-80 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171176273-80
- Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Применение нафтидрофурила. *Медицинский совет*. 2015;(18):11-7 [Parfenov VA. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya hronicheskoi ishemii golovnogo mozga. Primenenie naftidrofurila. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(18):11-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-18-11-17
- Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327-35.
- Антипенко Е.А., Густов А.В. Хроническая ишемия головного мозга. Современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2016;19:38-43 [Antipenko EA, Gustov AV. Chronic cerebral ischemia the current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;19:38-43 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-19-38-43
- Захаров В.В. Когнитивная неврология. Практикум. М.: Медконгресс, 2019 [Zakharov VV. Kognitivnaia nevrologia. Praktikum. Moscow: Medkongress, 2019 (in Russian)].
- Захаров В.В., Бородулина И.В., Вахнина Н.В. Лечение больных с хронической ишемией головного мозга: опыт применения комбинированного нейропротективного препарата Пикамилон Гинкго. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;(122(9):95-103 [Zakharov VV, Borodulina IV, Vakhnina NV. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: experience of using the combined neuroprotective drug Picamilon Ginkgo. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;(122(9):95-103 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212209195
- Hermann DM, Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):369-80. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70039-X
- Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med*. 2012;16(12):2861-71. DOI:10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x
- Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМКергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;6:22-30 [Mitrohin KV, Baranishin AA. Klassifikatsiya i kratkoe opisaniye lekarstvennykh preparatov – analogov proizvodnykh gamma-aminomasyanoi kisloty i toksicheskikh veshchestv, vliyayushchih na GAMK-ergicheskuyu svyaz. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;6:22-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology201806122

36. Tykhonenko T, Guzyk M, Tykhomyrov A, et al. Modulatory effects of vitamin B3 and its derivative on the levels of apoptotic and vascular regulators and cytoskeletal proteins in diabetic rat brain as signs of neuroprotection. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2022;1866(11):130207. DOI:10.1016/j.bbagen.2022.130207
37. Силкина И.В., Ганьшина Т.С., Середенин С.Б., Мирзоян Р.С. ГАМКергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилонa. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005;1(68):20-4 [Silkina IV, Gan'shina TS, Seredenin SB, Mirzoyan RS. GAMA-ergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and picamilon. *Ekspierimetal'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2005;1(68):20-4 (in Russian)].
38. Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM. GABA potentiation: a logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neuropharmacology*. 2000;39(9):1483-94. DOI:10.1016/S0028-3908(99)00233-6
39. Matsumoto N, Kumamoto E, Furue H, Yoshimura M. GABA-mediated inhibition of glutamate release during ischemia in substantia gelatinosa of the adult rat. *J Neurophysiol*. 2003;89(1):257-64. DOI:10.1152/jn.00384.2002
40. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамилонa и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;3(108):50-3 [Ershov IN, Luchkina EV, Pokrovskii MV, Pokrovskaya TG. Issledovanie endotelio- i kardioprotektivnykh effektorv lamotridzhina, pikamilona i val'proatov pri eksperimental'noi endotelial'noi disfunktsii. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2009;3(108):50-3 (in Russian)].
41. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2014;28(3):206-18. DOI:10.1097/wad.0000000000000034
42. Левин О.С., Васенина Е.Е. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции. Методические рекомендации. М.: МЕДпресс-информ, 2015 [Levin OS, Vasenina EE. Diagnostika i lechenie kognitivnykh narushenii i dementsii. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: MEDpress-inform, 2015 (in Russian)].
43. Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н.В. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):40-6 [Mezhmidinova SK, Zakharov VV, Vakhnina NV. Depression, anxiety and motivation in arterial hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):40-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-2-40-46
44. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Suslina ZA, Varakin Iul. Klinicheskoe rukovodstvo po rannei diagnostike, lecheniiu i profilaktike sosudistyykh zabolevaniy golovnogogo mozga. 2-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian)].
45. Колягин В.В. ГАМК в патогенезе и психофармакотерапии нейромедиаторных дисфункций. Душевные расстройства: от понимания к коррекции и поддержке: материалы региональной научной конференции, Ростов н/Д: Экспо-Медиа, 2018 [Koliagin VV. GAMA v patogeneze i psikhofarmakoterapii neiromediatornykh disfunktsii. Dushhevnye rasstroistva: ot ponimaniia k korrektsii i podderzhke: materialy regional'noi nauchnoi konferentsii. Rostov-on-Don: Ekspo-Media, 2018 (in Russian)].
46. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е. Современная фармакокоррекция расстройств вегетативной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(10-2):28-30 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Poverennova IE. Current pharmacotherapy of the autonomic nervous system disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10-2):28-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201511510228-30
47. Shelton CL. Diagnosis and management of anxiety disorders. *J Am Osteopath Assoc*. 2004;104(Suppl. 3):S2-5.
48. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):108-18 [Dunaevskaya SS, Vinnik YuS. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):108-18 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2017-1-108-118
49. Münzel T, Sinning C, Post F, et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2008;40(3):180-96. DOI:10.1080/07853890701854702
50. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства. *ПМЖ*. 2005;1(2):789 [Yakhno NN, Zakharov VV. Vascular cognitive disorders. *PMJ*. 2005;1(2):789 (in Russian)].
51. Чуприна С.Е., Небогина О.В., Натарова Э.Б. Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях и их коррекция. *Consilium Medicum*. 2017;19(2-1):60-3 [Chuprina SE, Nebogina OV, Natarova EB. Determination and correction of cognitive disorders at patients with cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2017;19(2-1):60-3 (in Russian)].
52. Пизова Н.В. Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения: подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2022;21(1):54-61 [Pizova NV. Cerebrovascular diseases and cognitive impairment: therapy approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;21(1):54-61 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-21-54-61
53. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б., Мандриков В.В. Влияние пикамилонa на параметры церебрального кровотока дизадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(1):150-3 [Lihodeeva VA, Spasov AA, Isupov IB, Mandrikov VB. The effect of picamilon on the parameters of cerebral blood flow in maladapted swimmers with different types of systemic hemodynamics. *Vestnik Novykh Medicinskih Tekhnologiy*. 2011;18(1):150-3 (in Russian)].
54. Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Участие гаммааминомаслянокислотной системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;1(45):203-11 [Perfilova VN, Borodkina LE. The participation of the gammaaminobutyric acidergic system in the regulation of cerebral circulation. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoj Akademii*. 2014;1(45):203-11 (in Russian)].
55. Кошелева Н.А., Ребров А.П., Карпова О.В., Мартынова Т.В. Толщина комплекса интима-медиа и эластичность магистральных артерий у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(7):39-44 [Kosheleva NA, Rebrov AP, Karpova OV, Martynova TV. Intima-media thickness and large artery elasticity in patients with ischemic chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(7):39-44 (in Russian)].
56. Sabayan B, Westendorp RG, Grond Jv, et al. Markers of endothelial dysfunction and cerebral blood flow in older adults. *Neurobiol Aging*. 2014;35(2):373-7. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.020
57. Tsao CW, Seshadi S, Beiser AS, et al. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community. *Neurology*. 2013;81(11):984-91. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a43e1c
58. Рябиков А.Н., Трошина М.С., Рябиков М.Н., и др. Эндотелиальная дисфункция и атеросклеротические фенотипы сонных артерий. *Атеросклероз*. 2020;16(1):68-81 [Ryabikov AN, Troshina MS, Ryabikov MN, et al. Endothelial dysfunction and carotid artery atherosclerotic phenotypes. *Atherosclerosis*. 2020;16(1):68-81 (in Russian)]. DOI:10.15372/ATER20200109
59. Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML, et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J*. 2006;27(16):1971-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehl136
60. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7. DOI:10.1161/01.cir.96.5.1432
61. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26(3):386-91. DOI:10.1161/01.str.26.3.386
62. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013;1:14-22 [Bulaeva NI, Goluhova EZ. Endothelial dysfunction and oxidative stress: the role in the cardiovascular pathology. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013;1:14-22 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 27.03.2025



OMNIDOCUTOR.RU