

Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения

И.А.Щукин¹, А.В.Лебедева¹, С.Г.Бурд¹, М.С.Фидлер², Р.К.Шихкеримов³, А.М.Исмаилов⁴, А.В.Болотов⁵, М.Х.Бельгушева⁶

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., д. 8;

³ГБУЗ Городская поликлиника №166 Департамента здравоохранения г. Москвы. 155551, Россия, Москва, Домодедовская ул., д. 9;

⁴ГБУЗ Городская поликлиника №218 Департамента здравоохранения г. Москвы. 129642, Россия, Москва, пр. Шокальского, д. 8;

⁵ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.С.Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы. 115487, Россия, Москва, ул. Академика Миллионщикова, д. 1;

⁶ГБУЗ Г.б. Московский Департамента здравоохранения г. Москвы. 142784, Москва, Московский, 1-й мкр., д. 54

В статье рассмотрены основные вопросы клиники, диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга (ХИМ). Приведены результаты наблюдательной программы «Фезам (пирацетам + циннаризин) для коррекции умеренных когнитивных и астенических расстройств у пациентов с ХИМ», в ходе которой выяснено, что Фезам оказывает благоприятное влияние в отношении умеренных когнитивных расстройств, астенических расстройств, легких и умеренных эмоциональных нарушений. Позитивное влияние комбинации на астеническое расстройство и выраженность эмоциональных нарушений носит дозозависимый характер – наилучший эффект достигается при использовании высокодозной терапии Фезамом (2 капсулы 3 раза в день) продолжительностью 90 дней. Более молодые пациенты (от 50 до 64 лет) отвечают на высокодозную терапию Фезамом лучше, чем пациенты старшей возрастной категории (65–80 лет).

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, болезнь Бинсвангера, амилоидная ангиопатия, астения, когнитивное расстройство, эмоциональные нарушения, пирацетам, циннаризин, Фезам.

✉ ivashchukin@gmail.com

Для цитирования: Щукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 85–94.

Chronic cerebrovascular disease: diagnosis and treatment questions

I.A.Shchukin¹, A.V.Lebedeva¹, S.G.Burd¹, M.S.Fidler², R.K.Shikhkerimov³, A.M.Ismailov⁴, A.V.Bolotov⁵, M.Kh.Belgusheva⁶

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

²N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t., d. 8;

³City Clinic №166 of the Department of Health of the Russian Federation. 155551, Russian Federation, Moscow, Domodedovskaia ul., d. 9;

⁴City Clinic №218 of the Department of Health of the Russian Federation. 129642, Russian Federation, Moscow, pr. Shokal'skogo, d. 8;

⁵S.S.Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 115487, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Millionshchikova, d. 1;

⁶Moskovsky City Hospital of the Department of Health of Moscow. 142784, Federation, Moscow, Moskovsky, 1-i mkr., d. 54

In the article the basic questions of clinic, diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia (CCI). The results of the observation program "Fezam (piracetam + cinnarizine) for the correction of moderate cognitive and asthenic disorders in patients with HIM", during which found that Fezam has a beneficial effect against mild cognitive impairment, asthenic disorders, light and moderate emotional disturbances. The positive impact of the combination on the severity of asthenic disorders and emotional disorders is dose dependent – the best effect is achieved by using high-dose Fezam (2 capsules 3 times a day), duration 90 days. Younger patients (50 to 64 years) respond to high-dose therapy Fezam better than patients older age category (65–80 years).

Key words: chronic cerebral ischemia, Binswanger's disease, amyloid angiopathy, fatigue, cognitive impairment, emotional disturbance, piracetam, cinnarizine, Fezam.

✉ ivashchukin@gmail.com

For citation: Shchukin I.A., Lebedeva A.V., Burd S.G. et al. Chronic cerebrovascular disease: diagnosis and treatment questions. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 85–94.

Актуальность проблемы хронических цереброваскулярных заболеваний в последние десятилетия приобретает все большую значимость. С одной стороны, существенно увеличивается число лиц пожилого и старческого возраста, в большинстве своем имеющих признаки хронической цереброваскулярной недостаточности, с другой – нарастающий в обществе темп жизни, обусловленный изменениями социально-экономической и политической ситуации, объективно приводит к увеличению количества сосудистых болезней (артериальной гипертензии, дислипидемии и т.д.), в том числе у лиц более молодого возраста. По данным отдела статистики Департамента здравоохранения Москвы, в 2014 г. в городе было зарегистрировано порядка 880 тыс. пациентов с теми или иными хроническими цереброваскулярными заболеваниями, из них 570 тыс. – пациенты старше трудоспособного возраста, соответственно 310 тыс. – это работоспособные люди [5].

Хронические цереброваскулярные заболевания представляют собой большую гетерогенную группу нозологий, что, естественно, создает определенный ряд диагностических сложностей и нередко приводит к формализованному подходу к постановке диагноза. Не секрет, что самый распространенный и стандартный диагноз, который ставится в кабинете невролога, хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). В то же время – если обратиться к

Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), то к группе хронических цереброваскулярных болезней можно отнести отдельные нозологии, отраженные в рубриках (I67–I69): церебральный атеросклероз, прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера – ББ), гипертензивная энцефалопатия – ГЭ, другие уточненные поражения сосудов головного мозга, а именно ХИМ, церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) и последствия цереброваскулярных болезней.

Болезнь Бинсвангера

Отто Бинсвангер – немецкий психиатр, в 1894 г. описал группу больных, страдающих артериальной гипертензией, прогрессирующим когнитивным расстройством и нарушениями ходьбы [33]. Термин ББ был предложен чуть позже – Элоисом Альцгеймером в 1902 г. Сам Отто Бинсвангер описывал головной мозг таких пациентов как «диффузное побледнение белого вещества», «уплотнение артерий», «множественные подкорковые инсульты» и «выраженная атрофия белого вещества при умеренной атрофии серого» [33]. Традиционно до введения в рутинную клиническую практику методов нейровизуализации диагноз ББ был, как правило, патоморфологическим. В последующем широкое использование методов компьютерной томогра-

фии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) привело к «эпидемии» радиологически диагностируемой ББ у пожилых пациентов, хотя нередко эти пациенты не имели клинических признаков ББ. В 1970–80-х годах было показано, что болезнь Альцгеймера (БА) является ведущей причиной когнитивных расстройств и деменции. В то же время патоморфологические исследования показали, что многие пациенты с диагностированной БА имеют признаки сосудистого поражения головного мозга. В настоящее время сосудистые когнитивные расстройства считаются второй причиной деменции после БА [24]. ББ – одна из форм сосудистых когнитивных расстройств, связанных с поражением мелких сосудов.

Диагностические критерии ББ были разработаны Д.Беннетом и Л.Капланом в 1994 г. [8, 12] и включают в себя:

- 1) наличие деменции;
- 2) наличие двух признаков из следующих: сосудистые факторы риска или признаки системного сосудистого заболевания; признаки сосудистого поражения головного мозга (очаговая неврологическая симптоматика); «субкортикальные» неврологические расстройства (нарушения ходьбы – паркинсонического характера, сенильная или «магнитная походка»; паратония; недержание мочи при наличии спастического мочевого пузыря);
- 3) наличие двустороннего лейкоареоза по данным КТ или двухсторонних множественных или диффузных участков в белом веществе полушарий головного мозга. При этом подчеркивается, что у пациента должны отсутствовать множественные или двусторонние корковые очаги по данным КТ и МРТ и тяжелая деменция. ББ и лакунарное состояние имеют сходную клиническую картину и нередко выявляются у одного и того же больного.

Клинически пациенты с ББ имеют нарушения со стороны когнитивной сферы разной степени выраженности, нередко в анамнезе выявляются небольшие инсульты или преходящие нарушения мозгового кровообращения. При неврологическом обследовании таких пациентов, как правило, выявляются пирамидные симптомы, гиперрефлексия и умеренные проявления паркинсонизма. Симптомы, как правило, нарастают, но имеются периоды замедления и стабилизации. Для этих пациентов типична артериальная гипертензия, при отсутствии которой диагноз ББ сомнителен. Также типичен стандартный набор факторов риска, таких как диабет, курение, дислипидемия, синдром апноэ во сне и нарушения ритма сердца. При ББ, как правило, страдают исполнительные функции и скорость мышления, нарушения памяти менее типичны, но могут присутствовать. По мнению ряда авторов, наиболее надежным инструментом диагностики когнитивных нарушений является Монреальская шкала когнитивной дисфункции (MoCA test), тогда как краткая шкала психического статуса (MMSE) малоинформативна [6].

Для постановки диагноза ББ проведение МРТ является предпочтительным. Визуализируются типичные изменения со стороны белого вещества – атрофия и небольшие субкортикальные инфаркты [20]. Традиционно изменения в белом веществе локализируются перивентрикулярно и в глубинных отделах мозга, при этом перивентрикулярные изменения, как правило, связаны с возрастом. Также характерно расширение периваскулярных пространств. Иногда выявляются признаки небольших субкортикальных кровоизлияний. Со стороны сосудистого русла, как правило, выявляются атеросклеротическое поражение и долинхэкстатия артерий (расширение стенки артерий с формированием мешотчатых аневризм, патологических извитостей и петлеобразований). Признаки умеренной атрофии коры гиппокампов могут быть, но не столь типичны, как при БА. Исследование перфузии в белом веществе выявляет снижение скорости мозгового кровотока, а при транскрани-

альном доплерографическом исследовании отмечаются высокие индексы сопротивления. МР-спектроскопия выявляет у пациентов с ББ снижение пиков N-ацетиласпартата и креатина [20, 42].

Амилоидная ангиопатия

В основе ЦАА лежит накопление белка β -амилоида в меди и адвентиции артерий малого и среднего диаметра, питающих оболочки и кору головного мозга [36]. ЦАА типична для пациентов с БА, но также может присутствовать и у пожилых пациентов без деменции [14, 46]. Как правило, ЦАА не имеет каких-либо клинических проявлений, но в ряде случаев может приводить к развитию деменции, преходящих нарушений мозгового кровообращения, но чаще – внутримозговых кровоизлияний, преимущественно в глубинных отделах лобных долей. Накопление амилоида в меди и адвентиции артерий приводит к истончению базальной мембраны, сужению просвета сосуда и разрушению внутренней эластической мембраны, что в итоге ведет к фибриноидному некрозу и формированию микроаневризм (аневризмы Шарко–Бушара) и, как результат, развитию внутримозговых кровоизлияний [31]. В большинстве случаев амилоидная ангиопатия – спорадическое состояние, при котором отмечается определенная генетическая предрасположенность. Выделяют два типа наследственной ЦАА: немецкий тип [9] и исландский тип [22]. Для немецкого типа характерен аутосомно-доминантный тип наследования с полной пенетрантностью. У страдающих данным типом ЦАА в 87% случаев происходят внутримозговые кровоизлияния, у остальных – ишемические нарушения мозгового кровообращения. Сосудистая катастрофа, как правило, возникает после 60 лет. Исландский тип также наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако внутречерепные кровоизлияния возникают на 3 и 4-м десятилетиях жизни, в отдельных случаях даже ранее. Четких эпидемиологических данных по распространенности данной патологии в популяции не существует. По данным одного из исследований, включившего патоморфологическое исследование мозговых сосудов, ЦАА встречалась у 18,3% мужчин и 28% женщин в возрасте от 40 до 90 лет. В другом патоморфологическом исследовании пациентов с подтвержденной БА у 83% были признаки ЦАА. Каких-либо четких диагностических критериев ЦАА не существует, группа исследователей из Бостона предложила диагностировать ЦАА как возможную причину внутримозговых кровоизлияний в следующих случаях:

- Доказанная ЦАА, как правило, диагностируется посмертно, в том случае, если при проведении патоморфологического исследования выявлены внутримозговые кровоизлияния лобной, корковой или корково-подкорковой локализации и гистологические признаки ЦАА.
- Вероятная ЦАА может быть диагностирована прижизненно в случае, если внутримозговое кровоизлияние имеет описанную локализацию и при проведении нейрохирургического лечения в перифокальных тканях выявляются признаки ЦАА.
- Вероятная ЦАА также диагностируется прижизненно, если у пациента старше 60 лет выявляются кровоизлияния множественной локализации.
- Возможная ЦАА диагностируется, если у пациента старше 60 лет по данным нейровизуализации выявлено одиночное кровоизлияние лобной, корковой, или корково-подкорковой локализации, при этом не найдены какие-либо другие причины кровоизлияний.

Таким образом, очевидно, что ЦАА достаточно распространена в популяции состояния, которое может быть причиной как геморрагического инсульта, так и прогрессирующего расстройства когнитивной функции, особенно в сочетании с БА [7].

Гипертензивная энцефалопатия

Анализ зарубежной литературы не дает ясного понимания состояния, названного ГЭ. Очевидно, что у пациента, страдающего артериальной гипертензией, рано или поздно разовьются признаки цереброваскулярной недостаточности. Однако термин ГЭ был предложен Оппенгеймером еще в 1928 г. и обозначал те клинические и морфологические изменения, которые имеются у пациентов со злокачественным течением артериальной гипертензии. При этом большинство зарубежных авторов под ГЭ подразумевают острое состояние, что идет вразрез с МКБ-10, где ГЭ отнесена к группе хронических цереброваскулярных заболеваний. В отечественной литературе под ГЭ подразумевается хроническое прогрессирующее поражение вещества головного мозга, связанное с плохо контролируемым повышением артериального давления, обуславливающим дефицит кровообращения в церебральных сосудах [40].

Очевидно, что в случае следования описанной классификации хронических цереброваскулярных заболеваний постановка диагноза на основании МКБ-10 может вызвать ряд сложностей.

Подходы к терапии хронических цереброваскулярных заболеваний

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний, с одной стороны, включает комплексный подход, подразумевающий коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, назначение препаратов, направленных на улучшение реологических свойств крови. С другой стороны, залогом успеха является эффективная коррекция ведущих клинических синдромов, к которым можно отнести когнитивные нарушения, астенический синдром, те или иные разновидности головокружения, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия) и очаговый неврологический дефицит. В связи с этим при назначении терапии ХИМ наиболее целесообразным представляется применение синдромального подхода, подразумевающего выделение ведущего синдрома или группы синдромов с целью прицельного воздействия на них. Только такой подход способен обеспечить достойное качество жизни пациента и повысить приверженность лечению. Кроме этого, не стоит забывать и о немедикаментозных подходах, таких как изменение образа жизни, достаточная физическая активность, тренировка когнитивной сферы и т.д.

В настоящее время в арсенале невролога имеется огромное количество ноотропных препаратов. Неудивительно, что разобраться в этом массиве бывает достаточно непросто. Есть препараты с высокой доказательной базой, например, антагонисты NMDA-рецепторов или антихолинэстеразные препараты, но еще больше средств, активно используемых в клинической практике, эффективность, а зачастую и безопасность которых недостаточно изучены. В то же время незаслуженно забываются прекрасно зарекомендовавшие себя во всем мире и имеющие весь спектр доказательности препараты, такие как пирацетам и циннаризин.

Пирацетам – производное тормозного нейротрансмиттера – γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Пирацетам – первый ноотропный препарат, появившийся на рынке в 1971 г. Несмотря на структурное сходство с ГАМК, пирацетам не обладает эффектами, характерными для этого нейротрансмиттера. В ряде исследований было выявлено, что молекулы пирацетама способны образовывать подвижные связи с головками фосфолипидов мембран [35, 17], приводя к функциональной перестройке мембраны клетки, а также изменению ее проницаемости. В одном из экспериментальных исследований было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран нейронов в условиях церебральной ишемии [29], в другом исследовании вы-

явлена способность пирацетама уменьшать дезорганизацию фосфолипидов мембран, обусловленную влиянием β -амилоида [27]. В исследовании пирацетама в группе пациентов с БА также было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран [16]. Кроме того, пирацетам улучшал способность животных к запоминанию, при этом данный эффект наблюдался только у старых крыс [29]. В исследовании W.Müller и соавт. было показано, что пирацетам улучшает пластичность мембран тромбоцитов, что оказывает существенное антиагрегантное действие [28]. Помимо влияния на мембраны клеток, пирацетам также оказывает влияние на нейротрансмиссию, в частности на холинергическую, серотонинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую передачу. При этом данные эффекты реализуются за счет способности пирацетама либо увеличивать количество постсинаптических рецепторов, либо модифицировать их работу [30, 44, 32, 15]. Как раз влияние пирацетама на работу холинергических и глутаматергических систем и приводит к улучшению когнитивных функций. В эксперименте показано, что пирацетам изменяет уровни ацетилхолина в нейронах гиппокампа и увеличивает количество M-холинорецепторов в лобной коре старых крыс на 40%, при этом у молодых животных такого влияния не выявлено [37]. Также экспериментальное лечение пирацетамом в течение 14 дней старых лабораторных животных приводило к увеличению количества NMDA-рецепторов на 20% [15]. Кроме описанных, в целом ряде работ выявлено благоприятное влияние пирацетама на нейропротекцию, нейропластичность и выраженное антиэпилептическое действие [10, 26, 34]. Особого внимания заслуживают сосудистые эффекты пирацетама, в частности снижение агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов [19], вазодилатирующее действие и стимуляция синтеза простаглицина [27, 38]. Также выявлено, что даже однократный прием пирацетама в дозе от 3,2 до 9,6 г приводит к выраженному снижению уровня фибриногена плазмы и фактора Виллебранда на 40% [27]. Кроме того, показано, что пирацетам увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральной ишемией [19, 39]. Положительное влияние пирацетама на когнитивные функции доказано в целом ряде метаанализов, включивших около 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [45].

Циннаризин был синтезирован в 1955 г. и выведен на рынок в 1958 г. По механизму действия относится к антигистаминным препаратам и блокаторам кальциевых каналов, кроме того, у циннаризина выявлена антихолинергическая, антисеротонинергическая и антидофаминергическая активность [43]. Циннаризин обладает селективной способностью блокировать кальциевые каналы, преимущественно в артериях, также за счет умеренной блокады H_1 -гистаминовых рецепторов обладает умеренным седативным действием. Он связывается с рецептором только в момент, когда тот открыт, что уменьшает проникновение ионов кальция внутрь клетки и обеспечивает вазодилатацию [21]. Данный эффект проявляется в том числе улучшением мозгового кровотока [11]. Эффекты циннаризина в отношении вестибулярного головокружения реализуются за счет уменьшения интенсивности проникновения ионов калия в волосковые клетки [18]. В одном из последних исследований было выявлено, что циннаризин способен уменьшать синтез меланина [13]. Также выявлена способность циннаризина уменьшать серотонинобусловленную активацию тромбоцитов, что благоприятно сказывается в отношении показателей вязкости крови [23]. Одним из наиболее известных побочных эффектов циннаризина принято считать способность препарата усугублять проявления паркинсонизма, это реализуется за счет антагонизма к D_2 -дофаминовым рецепторам. Однако надо учитывать, что проявления паркинсонизма усугубляются при

назначении доз выше 150 мг/сут (средняя терапевтическая доза составляет 75 мг), и при отмене препарата побочное действие быстро нивелируется. Доказательная база у препарата также достаточно обширная – в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях выявлена эффективность препарата в отношении разных типов головнокружения, мигрени и аллергических реакций [41].

Одним из препаратов, сочетающих в себе эффекты как пираретама, так и циннаризина, является комплексный препарат Фезам, включающий 400 мг пираретама и 25 мг циннаризина. Такое сочетание, с одной стороны, позволяет уравновесить и дополнить их действия, а с другой – повысить приверженность проводимой терапии.

С учетом всего изложенного представляется актуальным исследование возможностей коррекции проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности с помощью препарата Фезам.

Целью настоящей наблюдательной программы была оценка влияния курсовой терапии препаратом Фезам на течение астении, выраженность умеренного когнитивного расстройства, субъективных неврологических расстройств, динамику показателя качества жизни пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (ХИМ). Кроме того, в задачи входило сравнение эффективности режимов высокодозной и низкодозной терапии Фезамом в двух возрастных категориях исследуемой популяции пациентов.

Пациенты и методы

В программе приняли участие 100 пациентов (41 мужчина) с достоверным диагнозом ХИМ I–II стадии, ведущими клиническими синдромами были астенический (в соответствии с диагностическими критериями [4]) и синдром умеренного когнитивного снижения – от 20 до 26 баллов по MoCA. Возраст в исследуемой популяции составил от 50 до 80 лет (64,24±7,56 года). Основными критериями включения в программу были: возраст от 50 до 80 лет; достоверный диагноз ХИМ; наличие умеренного когнитивного расстройства; наличие астенического состояния; стабильный клинический, неврологический и гемодинамический статус в течение 28 дней до момента включения. Основными критериями исключения были: когнитивное расстройство (деменция), влияющее на возможность участия в программе; тяжелая степень инвалидизации (неспособность к самостоятельному передвижению, проблемы в самообслуживании); тяжелые депрессия/тревога, требующие консультации психиатра; повышенная чувствительность к Фезаму или его компонентам; прием любых других препаратов, обладающих способностью влиять на астению, тревогу/депрессию и когнитивную функцию, за исключением используемых для терапии основного заболевания.

Период наблюдения за пациентами составил 90±3 дня. Количество визитов – 4, при этом визит селекции и 1-й визит проводились в один день. На визите селекции проводилась оценка психического статуса пациента по MoCA для выявления умеренного когнитивного снижения и исключения пациентов с деменцией, а также оценка степени выраженности депрессии/тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). На 1-м визите пациент заполнял субъективную шкалу утомляемости (MIF-20), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) утомляемости, субъективный опросник неврологических расстройств и Европейский опросник качества жизни (EQ5D). Также на 1-м визите проводилась рандомизация, в зависимости от которой пациенту назначался Фезам в виде низкодозной или высокодозной терапии. На 2 и 3-м визите и, соответственно, через 45 и 90 дней от момента включения в программу оценивались динамика жизненно важных функций, переносимость Фезама и его

влияние на показатели по опросникам и шкалам: MoCA, MIF-20, ВАШ, субъективная шкала неврологических расстройств (СШНР), шкала качества жизни EuroQoL. Все пациенты, принявшие участие в программе, были разделены на две равные группы в зависимости от их возраста – группу возрастной категории от 50 до 64 лет (1-я группа) и группу возрастной категории от 65 до 80 лет (2-я группа). Данное деление хоть и не совсем соответствует стандартам, принятым Всемирной организацией здравоохранения, но зато полностью отражает трудоспособность населения. Кроме того, в каждой группе путем рандомизации были сформированы 2 подгруппы по 25 пациентов в каждой, 1-я из которых получала высокодозную терапию Фезамом (по 2 капсулы 3 раза в сутки), тогда как 2-я получала низкодозную терапию Фезамом (по 1 капсуле 3 раза в сутки). Таким образом была сформирована возможность сравнения двух режимов терапии для определения наиболее восприимчивой к лечению Фезамом популяции пациентов с ХИМ с учетом дозировки и, соответственно, возраста.

Все пациенты имели широкий набор сосудистых факторов риска. В группе трудоспособного возраста 45 (88,2%) пациентов имели диагноз артериальной гипертензии, у 29 (58,8%) пациентов была достоверная дислипидемия, большинство получали статины, 7 (15,7%) – страдали от сахарного диабета типа 2, нарушения ритма сердца как постоянного, так и пароксизмального характера были у 2 (4%) пациентов, никотиновая зависимость отмечалась у 15 (30%) больных, инсульт в анамнезе был у 7 (14%) и 1 пациент перенес инфаркт миокарда. В группе пациентов старше трудоспособного возраста 44 (88%) имели диагноз артериальной гипертензии, у 33 (66%) была достоверная дислипидемия, 12 (24%) страдали от сахарного диабета типа 2, нарушения ритма сердца как постоянного, так и пароксизмального характера были у 6 (12%) пациентов, курили 16 (32%) больных, инсульт в анамнезе был у 7 (14%) и 1 пациент перенес инфаркт миокарда. В обеих группах у многих больных отмечалось сочетание двух и более факторов риска. Выраженность когнитивных расстройств у пациентов в 1-й группе соответствовала умеренному когнитивному снижению – 23,75±2,5 балла по MoCA. Во 2-й группе средний балл по той же шкале соответствовал 23,58±2,5 балла. Статистически значимой разницы между группами не было. Степень выраженности эмоциональных расстройств по HADS на визите включения в программу в 1-й группе составила 15,80±6,48 балла (0–27 баллов), при этом средний балл по подшкале депрессии был 7,59±3,30 балла (0–13), а по подшкале тревоги – 8,22±3,16 (0–14). Во 2-й группе общий балл по HADS был 15,12±6,29 балла (6–32), по подшкале депрессии – 7,50±3,05 (1–14), по подшкале тревоги – 7,62±3,59 (3–18). Следует отметить, что указанные показатели находились на уровне пограничных значений – норма – умеренно выраженная тревога/депрессия. Также статистической значимости между группой трудоспособного и старше трудоспособного возраста найдено не было. Средний балл по MFI-20 в 1-й группе был 66,57±12,02 балла (36–93), а во 2-й группе 64,84±11,52 (34–93), что соответствовало выраженной астении. Данные между группами также не различались. Субъективный опросник неврологических расстройств, ранее предложенный нами для оценки стандартного набора жалоб, характерных для пациентов с ХИМ [44], включает в себя 8 ВАШ: головнокружение, неустойчивость, шум в ушах, тяжесть в голове, память, внимание, утомляемость и качество сна. По каждому пункту возможны ответы от 0 до 10, при этом 0 соответствует отсутствию жалоб, а 10 – максимально выраженным жалобам. Соответственно, чем выше балл, тем хуже самочувствие пациента. В 1-й группе средний балл составил 38,00±16,47 балла (3–69), а во 2-й группе – 44,06±12,25 (10–69), что соответствовало



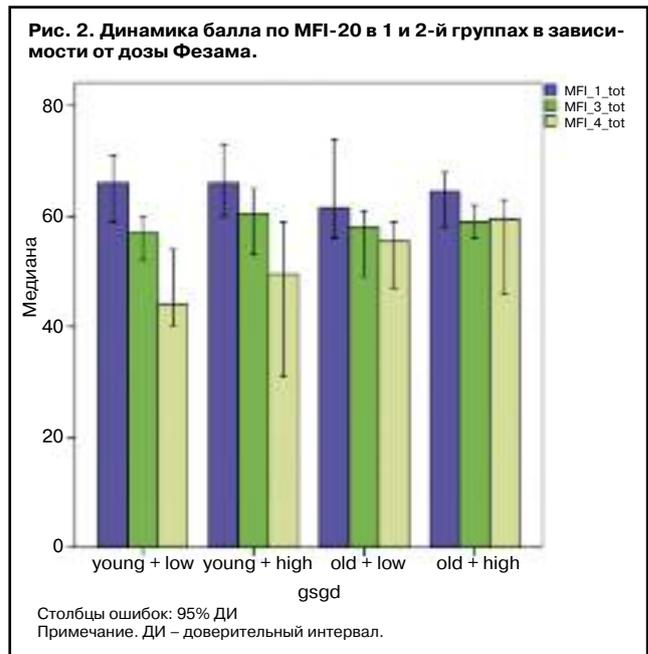
средней выраженности жалоб пациентов. При этом во 2-й группе показатель был статистически значимо выше ($p=0,034$), что естественно обусловлено возрастом пациентов. Качество жизни по европейскому опроснику EQ5D на включении в исследование представлено на рис. 1. Обращает на себя внимание, что в группе молодых пациентов число больных, жаловавшихся на трудности с перемещением, самообслуживанием и обычной деятельностью, было меньше, чем в группе пожилых пациентов, при этом жалобы на тревогу и депрессию, боль и дискомфорт преобладали у молодых (см. рис. 1). Общий уровень здоровья при включении в программу в 1-й группе был несколько, но статистически не значимо, выше – 52% vs 49%.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Равномерность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. С учетом неравномерности распределения большинства переменных для количественных переменных использовались непараметрические коэффициенты Вилкоксона, Кендела (для внутригруппового анализа) и Манна–Уитни (для межгруппового анализа). Для дихотомических переменных использовался анализ с применением таблиц 2x2. Сила связи оценивалась с помощью корреляционного анализа, выполненного с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Описательная статистика была выполнена с использованием среднего значения исследуемых показателей, их среднеквадратичных отклонений, медиан и 25 и 75-го перцентилей. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Когнитивные нарушения

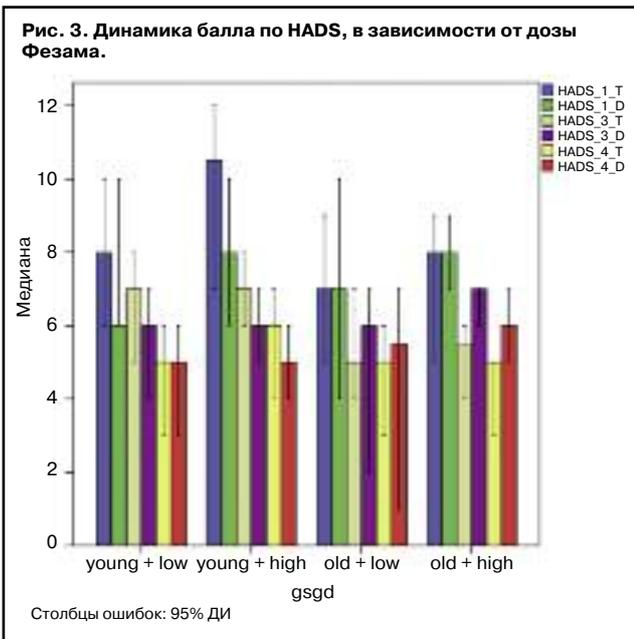
На включении в программу в 1-й группе пациентов с ХИМ медиана балла по MoCA составила 24,00 (23,00; 25,00), что соответствовало умеренно выраженной когнитивной дисфункции. К 3 и 4-му визиту отмечалось статистически значимое увеличение балла по когнитивной шкале ($p=0,000$ и $p=0,000$): медиана балла на 3-м визите составила 26,00 (25,00; 27,00) балла, а на визите окончания терапии – 27,00 (26,00; 28,00). Прирост медианы балла в группе пациентов, которые получали высокую дозу Фезама, был выше: 3,0 балла vs 2,0 балла (2-й визит к 3-му визиту). Во 2-й группе на визите включения в программу медиана балла по MoCA также соответствовала умеренной когнитивной дисфункции – 24,00 (22,00; 25,00), к 3 и 4-му визиту отмечалось статистически значимое улучшение когнитивной функции на фоне лечения Фезамом, на 2-м визите медиана балла составила



25,50 (24,00; 27,00), на 4-м – 27,00 (26,00; 27,25) соответственно. При анализе подгрупп, получавших высокую и низкую дозу препарата, на 3-м визите медиана балла в подгруппе низкой дозы составила 26,00 (25,00; 27,00), а высокой дозы – 25,00 (24,00; 26,75), на визите окончания лечения в подгруппе низкой дозы – 27,00 (26,00; 28,00) и 26,00 (26,00; 27,00) соответственно. Из представленных данных видно, что в отличие от более молодых пациентов, в старшей возрастной группе доза препарата не играла столь существенной роли. В пользу этого также свидетельствовало отсутствие статистически значимого различия между подгруппами: на 3-м визите – $p=0,225$ и на 4-м – $p=0,167$. При сравнении выраженности когнитивных расстройств между 1 и 2-й группами пациентов на 3 и 4-м визите, без учета дозы Фезама, статистической разницы между группами также найдено не было: на 3-м визите – $p=0,30$, на 4-м – $p=0,074$. При сравнении балла по MoCA в зависимости от дозы Фезама, но без учета возраста пациентов, было выявлено, что на 3-м визите медиана балла была статистически значимо выше ($p=0,032$) в группе пациентов, получавших низкую дозу Фезама, – 26,00 (25,00; 27,00) vs 25,00 (24,00; 26,25), однако следует учитывать, что в группе высокой дозы исходный балл был недостоверно, но ниже 24,00 (22,00; 25,00) vs 25,00 (23,00; 26,00), и динамика прироста медианы балла в группе пациентов, получавших высокую дозу, к 4-му визиту была выше – 4 балла vs 3 балла. При анализе связи когнитивного расстройства на визите включения в исследование было выявлено, что чем старше пациенты, тем ниже у них балл по MoCA ($r=-0,207$; $p=0,038$), при этом в старшей возрастной группе сила этой связи была выраженнее ($r=-0,341$; $p=0,015$). Кроме того, пациенты 2-й группы, перенесшие инсульт, имели более низкий балл по MoCA ($r=-0,347$; $p=0,014$). Также выявлялась обратная корреляционная связь средней силы между баллом по MoCA и общим баллом по HADS ($r=-0,349$; $p=0,000$) и баллом по шкале астении ($r=-0,265$; $p=0,007$), что свидетельствовало в пользу коморбидности данных состояний.

Астенические расстройства

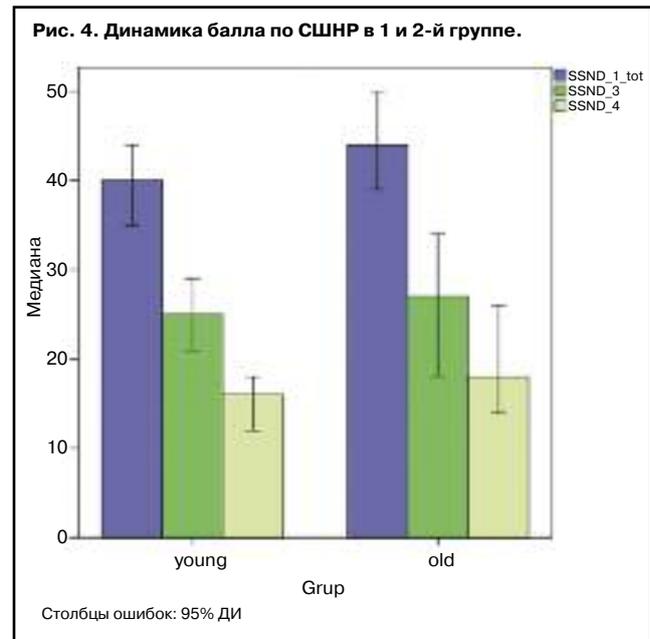
На момент включения в исследование выраженность астении в группе пациентов трудоспособного возраста по MFI-20 составляла 66,00 балла (58,00; 73,00), при максимально возможном количестве – 100 баллов, минимально возможным – 20 баллов, что соответствовало выраженной астении. К 3-му визиту отмечалось статистически значимое снижение: $p=0,000$ – 59,00 (49,00; 64,00) балла. Такая



же тенденция сохранялась и к 4-му визиту – 45,00 (34,00; 57,00) балла, $p=0,000$. Во 2-й группе выраженность астении по MFI-20 на визите включения составила 64,00 (56,00; 71,75) балла, также к 3 и 4-му визиту отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности степени астении: 58,50 (51,75; 62,0) и 57,00 (45,75; 61,00) балла соответственно. При сравнении 1 и 2-й групп на 4-м визите выявлялась статистически значимая разница – $p=0,002$ (45,00 балла в 1-й группе vs 57,45 балла во 2-й). Сводные данные по группам и подгруппам пациентов представлены на рис. 2. Видно, что прирост суммарного клинического балла в 1-й группе был значительно выше, чем во 2-й, как к 3-му, так и к 4-му визиту. При анализе связей на 1-м визите выявлено, что высокий уровень астении оказывал существенное и, вероятно, взаимообразное влияние практически на все анализируемые показатели – чем выше был уровень астении, тем выше был уровень тревоги и депрессии. Была выявлена прямая, сильная корреляционная связь с баллом по шкале HADS как по общему баллу ($r=0,618$, $p=0,000$), так и по подшкалам тревоги ($r=0,605$, $p=0,000$) и депрессии ($r=0,618$, $p=0,000$). Кроме того, чем выше был уровень астении, тем большее количество жалоб неврологического характера предъявлялось – выявлялась прямая корреляционная связь средней интенсивности между баллом по шкале MFI-20 и субъективным опросником неврологических расстройств ($r=0,473$; $p=0,000$).

Эмоциональные нарушения

На включении в программу медиана балла по HADS составила 15,00 (10,50; 21,00) балла, по подшкале тревоги медиана балла была 8,00 (5,00; 11,00), что соответствовало субклинически выраженной тревоге, а по подшкале депрессии – 7,00 (5,00; 10,00), что является верхней границей отсутствия депрессии. На фоне терапии Фезамом уже к 3-му визиту отмечена статистически значимая нормализация эмоционального состояния – общий балл по шкале HADS был 12,00 (9,00; 15,00) балла, по подшкале тревоги – 6,00 (4,00; 8,00) балла, по подшкале депрессии – 6,00 (4,00; 7,50) балла. К 4-му визиту динамика была еще более отчетливой – общий балл 10,00 (7,50; 12,00) соответственно, тревога – 5,00 (3,00; 6,00) балла, депрессия – 5,00 (3,00; 7,00) балла. При сравнении группы пациентов трудоспособного возраста и группы старше трудоспособного возраста какой-либо разницы между группами найдено не было, причем как с учетом дозы препарата, так и без учета. Также не было найдено существенной разницы при сравнении подгрупп внутри каждой группы пациентов.



Сводные данные по показателям тревоги и депрессии представлены на рис. 3. В то же время у пациентов трудоспособного возраста в подгруппе, получавшей высокую дозу Фезама, динамика прироста суммарного клинического балла по подшкале тревоги была значительно сильнее, чем тот же показатель в группе пациентов старше трудоспособного возраста – 4,5 балла vs 2,5 балла. При анализе связей исследуемого показателя выявлена сильная прямая корреляционная зависимость выраженности тревоги и депрессии с баллом по субъективному опроснику неврологических расстройств и умеренная – с показателем качества жизни (ВАШ) – $r=0,476$ и $r=0,400$; $p=0,000$ и $p=0,000$ и $r=-0,222$ и $r=0,276$; $p=0,027$ и $p=0,007$.

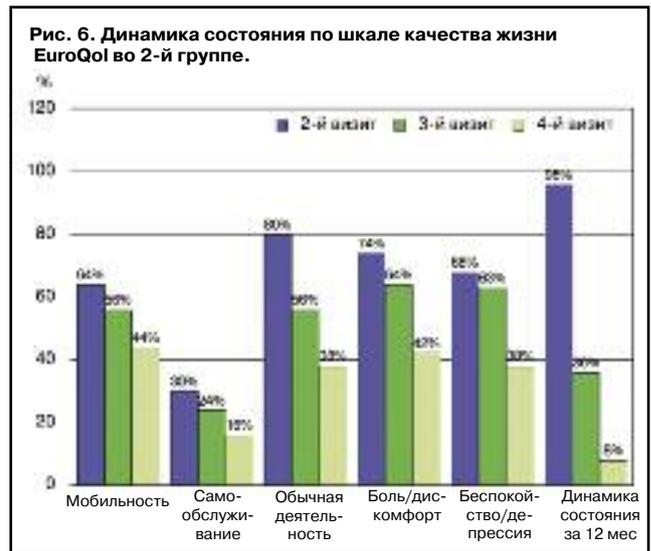
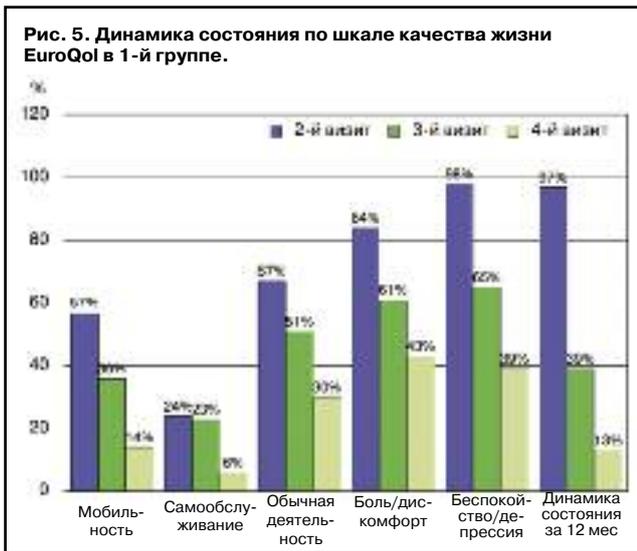
Неврологические расстройства

Медиана балла по субъективному опроснику неврологических расстройств на 1-м визите составила 42,00 (32,50; 51,50) балла. На фоне терапии Фезамом уже через 1,5 мес в общей популяции пациентов отмечалось существенное уменьшение балла по СШНР – 26,50 (17,00; 37,00) балла; $p=0,000$. Через 3 мес терапии динамика была еще более отчетливой: $p=0,000$ – 17,00 (9,50; 26,00) балла. Сводные данные по группам и подгруппам представлены в таблице.

На визите включения в программу общий балл по СШНР в 1-й группе составил 40,00 (23,00; 46,00) балла, во 2-й группе – 44,00 (36,75; 52,00) балла. Несмотря на более высокий балл на включении в группе пожилых пациентов, что очевидно, статистической значимости между группами найдено не было ($p=0,059$). При сравнении на последующих визитах также 1 и 2-я группы статистически не различались на 3-м визите ($p=0,564$), на 4-м визите – $p=0,172$ (рис. 4). При этом, как видно из предоставленной таблицы, прирост медианы балла в группе пациентов трудоспособного возраста, получавших высокую дозу Фезама, был существенно выше, чем в группе пациентов старше трудоспособного возраста, также получавших высокую дозу Фезама – 27,00 балла vs 20,50 балла. В то же время при анализе того же показателя в подгруппах, получавших низкую дозу Фезама, более выраженная динамика отмечалась у пациентов старше трудоспособного возраста. Однако это может быть связано с изначально более высоким баллом по СШНР – 46,00 (32,25; 53,75) во 2-й группе и 40,00 (20,50; 44,00).

Качество жизни

Как представлено на рис. 1, исходно практически все пациенты отмечали нарушения качественного функциони-



рования, при этом у пациентов старшей возрастной группы ряд показателей был более выражен – нарушения мобильности, самообслуживания, обычной деятельности. У более молодых пациентов преобладали негативные параметры качества жизни, такие как боль и дискомфорт. Кроме того, пациенты обеих групп отметили, что за последние 12 мес состояние их здоровья либо не изменилось, либо ухудшилось. На фоне терапии Фезамом во всех подгруппах по всем параметрам отмечалось значительное и статистически значимое улучшение показателей качества жизни. В группе пациентов старшего возраста несколько меньше нормализовалась сфера мобильности, что, очевидно, обусловлено наличием большего числа заболеваний опорно-двигательного аппарата в этой группе (рис. 5, 6).

Заключение

Наблюдательная программа продемонстрировала достаточно высокую эффективность препарата Фезам у пациентов с разными проявлениями хронической церебро-

васкулярной недостаточности. В процессе наблюдения также был отмечен оптимальный спектр безопасности препарата – в ходе программы не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений. Особенности и новизной данной наблюдательной программы были сравнение пациентов разных возрастных групп и использование разных режимов терапии Фезамом. Выявлено, что Фезам оказывает благоприятное влияние на пациентов с умеренным когнитивным расстройством, при этом данное воздействие существеннее проявляется у более молодых пациентов и имеет дозозависимый характер – прирост балла по шкале MoCA у пациентов трудоспособного возраста на фоне приема высокой дозы Фезама был несколько выше, чем при приеме низкой дозы препарата. В группе пациентов старше трудоспособного возраста такой разницы не регистрировалось. Данные различия, вероятно, имеют прямую связь с возрастом, на что указывает выявленная корреляционная связь: чем старше пациент, тем ниже балл по MoCA ($r=-0,207$; $p=0,038$). С другой стороны, при анали-

Данные по субъективному опроснику неврологических расстройств по группам и подгруппам												
Визит	2-й				3-й				4-й			
	1-я		2-я		1-я		2-я		1-я		2-я	
Группа	1-я		2-я		1-я		2-я		1-я		2-я	
Общий балл	41,00 (27,75; 49,50)	40,00 (20,50; 44,00)	41,50 (37,00; 52,00)	46,00 (32,25; 53,75)	26,00 (19,75; 37,25)	24,00 (15,00; 29,50)	29,00 (17,25; 38,50)	25,50 (12,75; 38,00)	14,00 (10,75; 22,50)	17,00 (6,50; 23,00)	21,5 (14,50; 26,00)	14,5 (5,50; 34,5)
Доза Фезама	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая
Головокружение: медиана (25%; 75%)	5,00 (3,00; 7,00)	4,00 (2,50; 6,50)	5,50 (4,00; 6,00)	7,00 (5,75; 8,00)	3,00 (1,75; 4,25)	3,00 (2,00; 5,00)	4,00 (2,00; 4,75)	3,00 (2,00; 6,00)	1,50 (0,75; 3,00)	2,00 (2,00; 2,50)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 4,25)
Шаткость: медиана (25%; 75%)	4,00 (1,00; 6,25)	4,00 (2,00; 6,50)	5,00 (4,00; 7,00)	7,00 (5,00; 8,0)	3,50 (0,00; 4,25)	2,00 (1,00; 3,50)	4,00 (2,00; 5,00)	3,00 (2,00; 5,25)	1,00 (0,00; 2,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,50 (1,25; 3,00)	2,00 (0,75; 4,25)
Шум в ушах: медиана (25%; 75%)	3,50 (1,00; 6,25)	3,00 (2,00; 4,50)	5,00 (3,00; 6,00)	6,00 (3,75; 8,00)	2,50 (1,00; 4,25)	2,00 (1,00; 3,50)	3,00 (2,00; 4,00)	3,00 (1,75; 5,25)	1,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,50)	2,50 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 4,25)
Тяжесть в голове: медиана (25%; 75%)	5,00 (3,75; 7,00)	5,00 (3,00; 7,00)	5,00 (3,00; 5,75)	5,00 (2,00; 7,25)	3,00 (1,75; 5,00)	3,00 (2,00; 4,00)	3,00 (2,00; 4,00)	3,00 (0,00; 5,00)	2,00 (1,00; 2,25)	1,00 (0,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (0,00; 5,00)
Ухудшение памяти: медиана (25%; 75%)	5,50 (4,00; 7,25)	6,00 (3,50; 7,00)	7,00 (5,00; 8,00)	6,00 (4,00; 7,00)	4,00 (3,00; 5,25)	3,00 (1,5; 5,00)	4,00 (3,00; 6,00)	3,50 (2,00; 4,25)	2,00 (2,00; 3,25)	2,00 (1,00; 3,50)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 5,00)
Ухудшение внимания: медиана (25%; 75%)	5,50 (3,75; 7,25)	5,00 (2,50; 6,00)	6,00 (5,00; 8,00)	6,50 (4,00; 7,25)	4,00 (3,00; 5,00)	3,00 (1,50; 4,50)	3,50 (2,25; 5,00)	3,00 (1,75; 4,00)	3,00 (1,75; 3,25)	2,00 (1,00; 3,00)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (0,75; 4,25)
Утомляемость: медиана (25%; 75%)	6,00 (4,00; 8,00)	5,00 (3,00; 8,00)	6,00 (4,25; 7,00)	5,50 (3,75; 7,25)	4,00 (2,00; 5,00)	3,00 (2,00; 4,50)	4,00 (2,00; 5,75)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 4,00)	2,00 (1,00; 2,50)	3,00 (1,25; 3,75)	2,50 (1,00; 5,00)
Ухудшение сна: медиана (25%; 75%)	5,50 (3,00; 7,25)	5,00 (1,00; 7,00)	5,50 (3,25; 7,00)	5,00 (3,00; 8,00)	3,50 (2,00; 6,00)	3,00 (1,00; 4,00)	4,50 (1,00; 6,00)	3,00 (1,00; 5,00)	2,00 (1,00; 3,25)	3,00 (1,00; 3,50)	3,00 (1,00; 4,00)	1,50 (0,75; 4,25)

зе динамики показателя без учета возраста было выявлено, что прирост медианы балла в общей популяции на фоне приема высокой дозы Фезама был выше. Таким образом, для более эффективного воздействия на когнитивный дефицит целесообразно использовать высокодозную терапию Фезамом. Наши данные в какой-то степени перекликаются с результатами, описанными в работе А.Н.Бойко и соавт. [2, 3], которые также показали благоприятное влияние Фезама на динамику восстановления когнитивных функций, хотя набор диагностических тестов несколько отличался.

При анализе динамики астении было выявлено, что Фезам оказывает существенное стимулирующее влияние, при этом такая положительная особенность препарата более выражена в группе трудоспособного возраста. Данный эффект скорее всего реализуется за счет входящего в его состав пирацетама, тогда как циннаризин оказывает нивелирующее действие, позволяя предотвратить избыточную возбудимость и нарушения сна, иногда встречающиеся при назначении пирацетама. Похожие данные были получены в работе Т.Т.Батышевой и соавт. [1]. Также у Фезама было выявлено некоторое стабилизирующее действие в отношении эмоциональных расстройств. Несмотря на то, что исходные показатели тревоги/депрессии находились в пределах верхней границы нормы, на фоне лечения отмечалось значительное улучшение показателей. Нужно отметить, что прирост суммарного балла по шкале HADS в группе пациентов трудоспособного возраста также был существенно выше при использовании высокой дозы препарата. На фоне проведенного лечения в обеих группах пациентов отмечено уменьшение выраженности стандартных неврологических жалоб, таких как головокружение, шум в ушах, снижение внимания и памяти, шаткость при ходьбе, тяжесть в голове и утомляемость. Высокая доза Фезама в группе пациентов трудоспособного возраста также оказалась более эффективной. Необходимо отметить, что на фоне приема Фезама достоверно улучшалось качество жизни пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Таким образом, использование Фезама может быть рекомендовано в рутинной неврологической практике у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью как среднего возраста, так и старшей возрастной группы. Однако необходимо учитывать ведущий клинический синдром. В том случае, если преобладают астенические расстройства, эффективность Фезама будет максимально выражена у более молодых пациентов, что, конечно, не исключает возможности использования препарата у пациентов пожилого и старческого возраста. Если говорить о когнитивной сфере, высокая доза Фезама также эффективнее в более молодой категории больных. Фезам также обладает способностью воздействовать на легкие расстройства эмоциональной сферы, при этом также целесообразно использовать высокодозную терапию (по 2 капсулы 3 раза в день). Что касается таких неврологических жалоб, как головокружение, шум в ушах, ухудшение сна и т.д., пациентам работоспособного возраста рекомендуется назначать высокодозную терапию, результаты которой в данном случае будут лучше.

Литература/References

1. Батышева Т.Т., Матвиевская О.В., Маневич Т.М., Бойко А.Н. Фезам в лечении хронической усталости у больных молодого возраста с очаговым поражением головного мозга. Справ. поликлин. врача. 2005; 4. / Batysheva T.T., Matvievskaia O.V., Manevich T.M., Boiko A.N. Fezam v lechenii khronicheskoi ustalosti u bol'nykh mologogo vozrasta s ochagovym porazheniem golovnogogo mozga. Sprav. poliklin. vracha. 2005; 4. [in Russian]
2. Бойко А., Лебедева А., Шуклин И. и др. Новые подходы к ведению пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. Врач. 2014; 12: 54–9. / Boiko A., Lebedeva A., Shchukin I. i dr. Novye podkhody k vedeniiu patsientov s khronicheskoi ishemiei golovnogogo mozga i umerennymi kognitivnymi rasstroistvami. Vrach. 2014; 12: 54–9. [in Russian]
3. Бойко А.Н., Кабанов А.А., Еськина Т.А. и др. Эффективность Фезама у больных с хронической ишемией мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005; 105 (1): 36–4. / Boiko A.N., Kabanov A.A., Es'kina T.A. i dr. Effektivnost' Fezama u bol'nykh s khronicheskoi ishemiei mozga. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2005; 105 (1): 36–4. [in Russian]
4. Дюкова Г.В. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная неврология и психиатрия. 2012; 1: 16–22. / Diukova G.V. Astenicheskii sindrom: problemy diagnostiki i terapii. Effektivnaia nevrologiia i psikhiiatriia. 2012; 1: 16–22. [in Russian]
5. Сборник среднероссийских показателей деятельности медицинских организаций ДЗМ за 2013–2014 гг. / Sbornik srednemoskovskikh pokazatelei deiatel'nosti meditsinskikh organizatsii DZM za 2013–2014 gg. [in Russian]
6. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте. Практик. медицина. 2010; 1–56. / Tabeeva G.R., Azimova Ju.E. Tserebrovaskuliarnye rasstroistva v pozhilom vozraste. Prakt. meditsina. 2010; 1–56. [in Russian]
7. Charidimou A et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: Evidence for different disease phenotypes. Neurology 2015; 84: 1206–12.
8. Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 961–5.
9. Bornebroek M et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (AbetaPP 693): decreased plasma amyloid-beta 42 concentration. Neurobiol Dis 2003; 14 (3): 619–23.
10. Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP et al. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. Alcohol 1996; 13: 239–49.
11. Broekaert A, Godfraind T. A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on the noradrenaline-induced calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. Eur J Pharmacol 1979; 53 (3): 281–8.
12. Caplan LR. Binswanger's disease – revisited. Neurology 1995; 45: 626–33.
13. Chang T-S, Lin VC-H. Melanogenesis inhibitory activity of two generic drugs: cinnarizine and trazodone in mouse B₁₆ melanoma cells. Int J Molecular Sci 2011; 12, (12): 8787–96.
14. Chung YA, Hyun O J, Kim JY et al. Hypoperfusion and Ischemia in Cerebral Amyloid Angiopathy Documented by 99mTc-ECD Brain Perfusion SPECT. J Nucl Med 2009; 50 (12): 1969–74.
15. Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. Pharmacology 1993; 47: 217–22.
16. Eckert GP, Cairns NJ, Müller WE. Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease. J Neural Transm 1999; 106: 757–61.
17. Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kanariis P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. Acta Anaesthesiol Belg 1985; 36: 47–51.
18. Haasler T, Homann G, Duong Dinh TA et al. Pharmacological modulation of transmitter release by inhibition of pressure-dependent potassium currents in vestibular hair cells. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2009; 380 (6): 531–8.
19. Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. MedKlin 1978; 73: 195–202.
20. Ichiro Akiguchi et al. MRI features of Binswanger's disease predict prognosis and associated pathology. Ann Clin Transl Neurol 2014; 1 (10): 813–82.
21. López MG, Moro MA, Castillo CF et al. Variable, voltage-dependent, blocking effects of nitrendipine, verapamil, diltiazem, cinnarizine and cadmium on adrenomedullary secretion. Br J Pharmacol 1989; 96 (3): 725–31.
22. Levy E, Lopez-Otin C et al. Stroke in Icelandic patients with hereditary amyloid angiopathy is related to a mutation in the cystatin C gene, an inhibitor of cysteine proteases. J Exp Med 1989; 169 (5): 1771–8.
23. Medeiros YS, Calixto JB. Influence of calcium entry blockers and calmodulin inhibitors on 5-hydroxytryptamine-potassium- and calcium-induced contractions in human umbilical artery in-vitro. J Pharm Pharmacol 1991; 43 (6): 411–6.
24. Melkas S, Putaala J, Oksala NK et al. Small-vessel disease relates to poor poststroke survival in a 12-year follow-up. Neurology 2011; 76: 734–9.
25. Mingeot-Leclercq M-P, Lins L, Bensliman M et al. Piracetam inhibits the lipid-destabilising effect of the amyloid peptide Aβ C-terminal fragment. Biochim Biophys Acta 2003; 1609: 28–38.
26. Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. Acta Neurol Scand 1986; 74 (Suppl. 109): 113–6.
27. Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E et al. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. Arzneimittelforschung 1993; 43: 110–8.
28. Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. Pharmacopsychiatry 1999; 32 (Suppl. 1): 2–9.

29. Müller WE, Koch S, Scheuer K et al. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 135–40.
30. Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. *Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation*. *Int Acad Biomed Drug Res* 1992; 2: 35–40.
31. Oh U, Gupta R, Krakauer JW et al. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004; 62 (3): 494–7.
32. Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol* 1981; 33: 249–51.
33. Olszewski J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy. Review of the literature on the so-called Binswanger's disease and presentation of two cases. *World Neurol* 1962; 3: 359–75.
34. Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC et al. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 834–8.
35. Peuvot J, Schank A, Deleers M, Brasseur R. Piracetam-induced changes to membrane physical properties. A combined approach by ³¹P nuclear magnetic resonance and conformational analysis. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1129–34.
36. Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I et al. Cerebral amyloid angiopathy: a common cause of cerebral hemorrhage. *Curr Med Chem* 2009; 16 (20): 2498–513.
37. Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology* 1988; 94: 74–8.
38. Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol* 1979; 34: 35–6.
39. Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 790–2.
40. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159 (2): 379–83.
41. Raghuvanshi S, Pathak K. Recent Advances in Delivery Systems and Therapeutics of Cinnarizine: A Poorly Water Soluble Drug with Absorption Window in Stomach. *J Drug Delivery* 2014.
42. Staekenborg SS, van Straaten EC, van der Flier WM et al. Small vessel versus large vessel vascular dementia: risk factors and MRI findings. *J Neurol* 2008; 255: 1644–51.
43. Turner D, Lurie Y, Finkelstein Y et al. Pediatric cinnarizine overdose and toxicokinetics. *Pediatrics* 2006; 117 (5): e1067–e1069.
44. Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry* 1980; 15: 150–6.
45. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 217–24.
46. Weller RO, Preston SD, Subash M, Carare RO. Cerebral amyloid angiopathy in the aetiology and immunotherapy of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther* 2009; 1 (2): 6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щукин Иван Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ivashchukin@gmail.com

Лебедева Анна Валерьяновна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Бурд Сергей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Фидлер Михаил Сергеевич – врач-невролог ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

Шихкеримов Рафиз Каирович – д-р мед. наук, ГБУЗ ГП №166, глав. невролог ЮАО г. Москвы

Исмаилов Анвар Магомедович – канд. мед. наук, филиал №3 ГБУЗ ГП №218, глав. невролог СВАО г. Москвы

Болотов Андрей Васильевич – канд. мед. наук, зав. неврологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ им. С.С.Юдина

Бельгушева Мадина Эдуардовна – канд. мед. наук, врач-невролог ГБУЗ ГБ г. Московский