

**И.С. Чекман¹, И.Ф. Беленичев², А.В. Демченко², В.И. Боброва³,
Н.А. Горчакова¹, Л.И. Кучеренко², Н.В. Бухтиярова²**

¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

² Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье

³ Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, Киев

НООТРОПЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА



Изложена клинико-фармакологическая характеристика ноотропов – одной из наиболее продуктивных групп нейрорепродуктивных лекарственных препаратов. Построена классификация ноотропных средств по основному механизму действия. Приведены примеры клинического применения препаратов при хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, нейропротекция, ноотропы.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) на сегодняшний день являются одной из самых актуальных проблем современной медицины в связи с широким распространением заболеваний, высокой смертностью или инвалидностью и значительными материальными затратами на лечение и профилактику [1, 2]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в экономически развитых странах продолжает составлять от 12 до 15 % в общей структуре смертности [3]. По данным статистического прогноза в 2020 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достигнет 25 млн. случаев за год [4]. ЦВЗ в Украине находятся на втором–третьем местах по частоте возникновения, распространения среди населения, а также смертности в данном классе заболеваний [2]. За период 2000–2010 гг. количество инсультов в Украине увеличилось в 1,6 раза, а всех ЦВЗ – с 3,4 до 4,5 % [5]. Этим определяется актуальность проблемы

фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения, средств для предупреждения или лечения патологии сосудов мозга, а также соматовегетативных, психопатологических нарушений и личностных реакций на заболевание [6].

Важное место в структуре сосудистых заболеваний головного мозга занимают хронические нарушения мозгового кровообращения, обозначаемые в отечественной литературе и клинической практике термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ) [7]. Дисциркуляторная энцефалопатия – это синдром многоочагового (диффузного) поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная ишемическая атака, инсульт). Заболевание характеризуется медленным прогрессирующим течением и развитием постепенно нарастающих дефектов функций мозга [8]. Наиболее частыми причинами нарушения кровоснабжения головного мозга являются ги-

пертоническая болезнь, атеросклероз магистральных артерий головы, сахарный диабет и заболевания сердца с высоким риском тромбоза в головной мозг. Реже нарушения мозгового кровообращения развиваются в результате воспалительных изменений сосудов (васкулитов), нарушений свертывающей системы крови, аномалий развития сосудов и т.д. В подавляющем большинстве случаев сосудистая мозговая недостаточность развивается у лиц пожилого возраста [7, 9]. Инсульт и ДЭ можно рассматривать как два цереброваскулярных синдрома, которые могут быть проявлением одного и того же заболевания [10]. Но если в основе большинства случаев инсульта лежит поражение крупных мозговых артерий (прежде всего их атеросклероз), то в основе ДЭ чаще лежит поражение мелких мозговых сосудов (церебральная микроангиопатия) [11, 12].

Наряду с очаговой неврологической симптоматикой клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространением [13, 14, 15, 16]. Когнитивные нарушения при ЦВЗ носят прогрессирующий характер и на определенном этапе достигают выраженности деменции [13, 17]. Сосудистая деменция является одним из наиболее тяжелых осложнений неблагоприятного течения сосудистой мозговой недостаточности. По статистике сосудистая этиология лежит в основе не менее 10–15 % деменций в пожилом возрасте [18]. Однако в последние годы в отечественной и зарубежной литературе акцент в клинических исследованиях всё больше смещается от выявления и изучения уже существующей деменции в сторону повышенного внимания к «преддементным» стадиям нейрогериатрических заболеваний, когда терапевтические мероприятия могут быть более эффективны и в идеале способны предотвратить или значительно отсрочить наступление социальной дезадаптации [19].

Нарушение когнитивных и ассоциативных функций в условиях церебральных патологий

протекают на фоне выраженных структурных изменений клеток головного мозга за счет угнетения процессов биоэнергетики, развития глутаматной «эксайтотоксичности», гиперпродукции активных форм кислорода (АФК), снижения активности антиоксидантных систем, активации апоптоза [20]. Пусковым звеном ишемической гибели нейронов является энергетический дефицит, инициирующий глутамат-кальциевый каскад, т. е. высвобождение возбуждающих аминокислотных нейротрансмиттеров — аспартата и глутамата и внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} . Процессы, начавшиеся в первые часы мозгового инсульта и лежащие в основе глутамат-кальциевого каскада (изменения метаболизма глутамата и кальция, оксидативный стресс, гиперпродукция NO^*), индуцируют отдаленные последствия ишемии. Это — реакция генома с включением генетически запрограммированных молекулярных механизмов, дисфункция астроцитарного и микроглиального пулов, развитие иммунных изменений и инициация нейроапоптоза как следствие формирования стойкого когнитивного дефицита [21].

Морфологический субстрат ДЭ характеризуется мелкоочаговыми и диффузными изменениями белого вещества головного мозга, склерозом гиппокампа, а также явлениями вторичной церебральной атрофии [11, 14, 22, 23].

Успехи современной медицины в значительной степени обусловлены применением новых высокоэффективных фармакологических средств, проявляющих выраженный лечебный эффект ЦВЗ. Внедрение в практику новых классов фармакологических средств, которые действуют на различные звенья патогенеза и оптимизируют церебральный метаболизм, позволяет приостановить прогрессирование ЦВЗ [6, 24, 25, 26]. Поэтому актуальным является применение нейропротекторов, которые сочетают в себе антиоксидантные, противоишемические и ноотропные свойства [20, 27].

Концепция фармакотерапевтической нейропротекции позволяет выделить два основных

направления. *Первичная нейропротекция* направлена на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток — реакций глутамат-кальциевого каскада (антагонисты NMDA-и AMPA-рецепторов и блокаторы кальциевых каналов — ремацемид, рилутек, нимотоп и т.д.) [28]. *Вторичная нейропротекция* направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии — на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение оксидативного стресса, нормализацию нейрометаболических процессов, ингибирование апоптоза, уменьшение когнитивного дефицита (антиоксиданты, антигипоксантаы, метаболитотропные препараты, ноотропы — эмоксипин, тиотриазолин, глицин, пиррацетам, тиоцетам, цитиколин, церебролизин, кортексин, цереброкурин и т.д.) [29, 30]. Наибольшее практическое значение среди средств вторичной нейропротекции имеют ноотропы.

Ноотропные средства сформировались как отдельная группа в начале 80-х годов прошлого столетия, когда после успешного применения в лечебной практике первого препарата этого класса — пиррацетама (ноотропила) — стали появляться другие производные пирролидона. Еще раньше, в конце 1960-х годов, в качестве средства, улучшающего мнестические процессы, начали использовать гамма-аминомасляную кислоту — ГАМК (гаммалон, аминалон). По определению ВОЗ, к группе ноотропных препаратов относятся лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям.

Прошло всего три десятилетия после введения в клиническую практику нейротропных препаратов для регуляции процессов памяти, и они стали наиболее часто применяемыми средствами. Более того, ноотропы завоевали очень широкую популярность не только в неврологии и психиатрии, но и в других сферах амбулаторной и госпитальной фармакотера-

пии. Ноотропные средства многосторонне регулируют высшие мыслительные процессы у человека, в частности когнитивные функции, познавательные способности (обучение). Это осуществляется путем модуляции скорости запоминания и прочности хранения полученной (введенной) информации. Наряду с этим они изменяют способность человека улучшать воспроизведение уже имеющейся, т.е. сохраненной информации, или, наоборот, ухудшать извлечение из памяти или забывать ненужную информацию (напр., воспоминания о болевых ощущениях во время операции, о пережитом стрессе при катастрофах и т.п.). Модуляция активности этих процессов или, другими словами, возможность с помощью фармакологических средств при необходимости стимулировать или подавлять механизмы извлечения информации из краткосрочной и/или долговременной памяти (воспроизведение энграмм памяти) является одной из наиболее актуальных проблем современной нейрофармакологии. Отличительная особенность ноотропов — их своеобразная амфотропность, т. е. отсутствие возможности оказывать влияние на высшую нервную деятельность (ВНД) и психику человека при его нормальном (здоровом) состоянии, улучшать течение этих процессов при имеющихся функциональных или морфологических нарушениях. У здоровых людей и животных с помощью аналитических методов, применяемых сегодня в фармакологии, очень трудно установить значительные изменения в поведении, сдвигах в условно-рефлекторной деятельности, биоэлектрической активности мозга или биохимических процессах в нервных тканях под влиянием ноотропных препаратов. Они оказывают лечебное действие как стимуляторы процесса познания (cognition enhancers) только при нарушении мнестических функций, причем не при однократном или кратковременном введении, а после длительного (не менее 3—4 месяцев) курсового воздействия.

Арсенал современных ноотропных препаратов достаточно велик и многообразен. В фар-

макологии имеется несколько классификаций ноотропных средств. Нами приведена классификация по основному механизму действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Применяемые в клинической практике данные препараты можно представить в виде двух основных групп: *ноотропы прямого действия* (с доминирующими мнестическими эффектами) и *нейропротекторы с ноотропным действием* [31, 32]:

I. Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом (*cognitive enhancers*) или «истинные» ноотропы:

1. *Пирролидоновые ноотропы (рацетамы), преимущественно метаболитного действия*: пирацетам, фенотропил, комбинированные рацетамы (тиоцетам, олатропил, фезам).

2. *Холинергические вещества: усиление синтеза ацетилхолина и его выброса* (фосфатидилсерин, лецитин, цитиколин); *агонисты холинергических рецепторов* (оксотреморин, бетанехол); *ингибиторы ацетилхолинэстеразы* (физостигмин, галантамин и др.);

3. *Нейропептиды и нейротрофические церебропротекторы*: семакс, церебролизин, кортексин, цереброкурин).

4. *Модуляторы глутаматергической системы*
 а) *низкоаффинные антагонисты полиаминового сайта NMDA-рецепторов и частичные агонисты AMPA рецепторов*: мемантин, адемомол;
 б) *агонисты AMPA-рецепторов*: нооглютил;
 с) *частичные агонисты AMPA-рецептора, а также усиливающие высвобождение норадреналина, дофамина*: риталин, донепизил;

д) *коагонисты NMDA-рецептора* — глицин;
 е) *NMDA-миметики*: глутаминовая кислота, Д-циклосерин.

5. *Агонисты дофаминовых рецепторов* — проноран;

6. *Агонисты ГАМК-рецепторов* — баклофен.

II. Нейропротекторы:

1. *Активаторы метаболизма мозга*: милдронат, фосфатидилсерин, ксантиновые производные пентоксифиллина и др.

2. *Церебральные вазодилататоры*: винкамин, винпоцетин, ницерголин и др.

3. *Антагонисты кальция*: нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.

4. *Антиоксиданты*: мексидол, *α*-токоферол-ацетат, тиотриазолин, эмоксипин, цитофлавин, глутоксим.

5. *Вещества, влияющие на систему ГАМК*: аминалон (гаммалон), пантогам, пикамилон, фенибут (ноофен), натрия оксипутират.

6. *Вещества разных групп*: оротовая кислота, нафтидрофутил, женьшень, лимонник и гинкго билоба, элеутерококк.

Влияние на память у прямых ноотропов является основным действием, хотя им присущи и другие фармакологические свойства, в частности противосудорожные, антигипоксические, сосудистые, антиоксидантные и другие. К прямым ноотропам относятся очень разные по строению вещества — от сравнительно простых рацетамов до сложных пептидных образований. К нейропротекторам относятся активаторы метаболизма мозга, церебральные вазодилататоры, антагонисты кальция, антиоксиданты и вещества, влияющие на ГАМК-систему.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В механизме действия ноотропных средств можно выделить два основных звена: *нейромедиаторный* и *метаболический*. Каждый из механизмов имеет место в обеих группах препаратов, но один из механизмов — доминирующий.

Нейромедиаторные механизмы включают в себя влияние препарата на ГАМК-, холин-, глутамат-, дофамин- или глицинергическую системы. В этом отношении наиболее перспективными являются препараты агонисты NMDA- и AMPA-подтипов глутаминовых рецепторов и агонисты ГАМК-рецепторов (*нооглютил, мемантин, модафинил*), которые по силе действия превосходят классические рацетамы (пирацетам, прамирацетам, анирацетам), однако эти препараты могут вызывать ряд серьезных побочных эффектов. Вещества,

которые могут связываться с AMPA-рецепторами, привлекают внимание исследователей, разрабатывающих новые лекарственные средства для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона, шизофрении, депрессии, эпилепсии, бокового амиотрофического склероза, хореи Гентингтона, болезни Нимана—Пика, рассеянного склероза, умеренных когнитивных расстройств, возрастных нарушений когнитивных функций. Среди различных типов лигандов AMPA-рецепторов особый интерес вызывают положительные модуляторы (или потенциаторы), улучшающие память и когнитивные функции человека и животных, поскольку экспериментально установлено, что интенсивный ионный ток, вызванный действием таких модуляторов на AMPA-рецепторы с последующей деполяризацией постсинаптической мембраны, запускает механизм экспрессии генов, отвечающих за синтез нейротропинов — факторов роста нервной ткани (NGF (nerve growth factor) и BDNF (brain derived neurotrophic factor)). По этой причине лекарственные вещества, действующие на AMPA-рецепторы, могут проявлять высокую эффективность в качестве нейропротекторных средств. Установлено, что *пирацетам*, *оксирацетам* и *анирацетам* активируют AMPA-тип глутаматных рецепторов (эндогенным лигандом является аминокислота 3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат), но при этом не влияют на NMDA-рецепторы нейронов. Это приводит к увеличению выхода кальция из клетки, в результате чего снижается концентрация внутриклеточного кальция. Прамирацетам увеличивает скорость натрий-зависимого поглощения холина в гиппокампе. Его влияние на когнитивные функции может происходить через ускорение потока импульсов от холинергических нейронов в перегородке гиппокампа. Установлено, что имеется сродство фенилпирацетама с H-холинорецепторами, но не NMDA-подтипом глутаматных рецепторов.

Введение этого препарата увеличивает количество как H-холинорецепторов, так и NMDA-

рецепторов, но уменьшает количество серотониновых и дофаминовых рецепторов в головном мозге. В отличие от других пирацетамоподобных препаратов *леветирацетам* обладает выраженной противосудорожной активностью, в связи с чем он применяется для лечения пациентов, страдающих эпилепсией. Его механизм действия до конца не изучен, однако можно предположить, что препарат не оказывает непосредственного влияния на такие «классические» для противоэпилептических средств процессы/мишени, как ГАМКергическая передача и натриевые каналы. Наиболее вероятным местом приложения леветирацетама является белок SV2A. Предполагается, что данный белок участвует в процессах экзоцитоза и вследствие структурного сходства с мембранными переносчиками может играть роль в поддержании синаптического гомеостаза, в частности таких компонентов, как АТФ и кальций. Влияние на кальциевый гомеостаз подтверждается данными о том, что SV2A взаимодействует с синаптоагмином, который является своеобразным кальциевым датчиком клетки, а также торможением под воздействием леветирацетама высвобождения кальция клетками PC-12, в которых содержится SV2A, и отсутствием такого эффекта в 3T3- фибробластах, где нет SV2A. Существуют также данные о том, что в терапевтическом диапазоне доз леветирацетам снижает ионные потоки внутри нейронов, индуцированные активацией AMPA-рецепторов. Возможно, это обусловлено ингибированием кальциевых каналов. Леветирацетам и *нефирацетам* активируют NMDA-рецепторы через активацию протеинкиназы C и фосфорилирование одной из субъединиц этого рецептора. Это, в свою очередь, повышает связывание глицина с NMDA-рецептором. *Фазорацетам* модулирует глутаматные рецепторы, что обуславливает активацию аденилатциклазы и повышение образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который участвует в различных «сигнальных» процессах, в т.ч. такие, как обучение и память.

За счет нормализации энергетического обмена рацетами увеличивают высвобождение и обратный захват нейротрансмиттеров (глутамата, норадреналина и дофамина и др.). Рацетами снижают интенсивность реакций окислительной модификации липидов и образование свободных радикалов, а также способствуют их элиминации. Кроме того, они могут создавать условия для облегчения протекания синаптических медиаторных механизмов, активации синтеза белка, в частности белка памяти S-100 и РНК. Рацетами также повышают интенсивность включения меченного фосфатидилхолина в белок и уридина в РНК, а также инкорпорацию P^{32} в фосфолипиды мозга, что усиливает синтез макромолекул, необходимых для процессов памяти. Наряду с этим, рацетами активируют аденилатциклазу, катализирующую превращение АДФ в АТФ, регулируют утилизацию глюкозы в нервной ткани и активность Na/K-АТФазы.

В последнее время обсуждается вопрос о применении ноотропов, доминирующим механизмом действия которых является активация глутаминовых AMPA-рецепторов (ампакины) — *нооглютила*, *мемантина*, *адемола*, *модафинила* и *риталина*. Эта группа препаратов воздействуют главным образом на два процесса, развивающиеся в нейронах во время консолидации памяти: деполяризацию мембраны и активацию CREB-белка. Деполяризация возникает после того, как высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в синапс стимулирует AMPA-рецепторы на поверхности нейрона, получающего нервный сигнал. Под влиянием деполяризации на глутамат реагирует и другой поверхностный белок — NMDA-рецептор. В результате внутри клетки активируется сложная последовательность молекулярных взаимодействий, включающая образование циклического АМФ и, как следствие, активацию CREB-белка. Последнее событие имеет решающее значение для консолидации памяти: активированный CREB помогает «включить» гены, в частности c-fos,

ответственные за синтез белков, укрепляющих определенные синапсы [33]. Также препараты из группы AMPA-миметиков ускоряют процессы памяти за счет усиления реакции AMPA-рецепторов на глутамат, т.е. благодаря облегчению деполяризации. Эти препараты вызывают повышение уровня активного CREB в клетках, например за счет подавления активности фермента фосфодиэстеразы, которая разрушает циклический АМФ.

Формирование следа памяти сопровождается образованием в клетке молекулы-посредника — циклического АМФ (цАМФ). Эта молекула в свою очередь стимулирует синтез белка, который связывается с ДНК нервной клетки. В результате активизируется целая совокупность генов, ответственных за синтез белков, которые «достраивают» синапсы и тем самым повышают их эффективность. Этот процесс и лежит в основе консолидации следа памяти. Запускающий его белок получил сложное название — *cAMP response element binding protein (CREB)*, т.е. белок, связывающийся с цАМФ-зависимым элементом. Чем выше уровень CREB в нейроне, тем быстрее происходит консолидация памяти. Обычно циклический АМФ в клетке разрушается ферментом фосфодиэстеразой (ФДЭ). Теоретически подавление активности ФДЭ приводит к увеличению времени доступности CREB, а значит, и эффективности, и скорости процесса формирования памяти. В предварительных испытаниях ингибиторы ФДЭ зарекомендовали себя в качестве средств, эффективно улучшающих память. Поэтому фармацевтические компании занялись разработкой препаратов, основанных на ФДЭ (класс соединений, известных под названием *PDE-4*).

Среди позитивных модуляторов AMPA-рецепторов выделяют *модафинил* и *риталин* — препараты, которые не только интенсифицируют глутаматную трансмиссию, но и повышают концентрацию норадреналина, дофамина в тканях головного мозга. Модафинил кроме мнемотропного действия проявляет антидеп-

ресствный, адаптогенный, нарколептический эффекты. Подобным действием обладает и риталин.

Среди «истинных» ноотропов выделяют и препараты, активирующие холинергическую трансмиссию — *цитиколин* (цераксон) и *донептил*. Цитиколин, известный также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирозината и холина. Цитиколин служит донором холина при биосинтезе ацетилхолина и увеличивает его высвобождение в холинергических нервных окончаниях, улучшает внимание, обучение и память. Цитиколин увеличивает синтез дофамина, вероятно, за счет усиления активности тирозингидроксилазы, тормозящей обратный захват дофамина в нервные окончания. Кроме рецепторного для цитиколина характерен и метаболитотропный механизм ноотропного и нейропротективного действия. Цитиколин усиливает быструю регенерацию поврежденной клеточной поверхности и митохондриальных мембран при поддержании клеточной целостности и биоэнергетической емкости. Цитиколин снижает содержание фосфолипаз, что предотвращает апоптотическую и некротическую гибель нейроцитов. Метаболиты цитиколина — холин, метионин, бетаин и производные от цитидина нуклеотиды — участвуют во многих обменных процессах, регулируя, в частности, равновесие тиол-дисульфидной системы нервной ткани. Цитиколин стабилизирует липидные рафты, несущие глутаматные транспортные белки, что ускоряет удаление эксайтотоксичного нейромедиатора глутамата из синаптической щели. Цитиколин усиливает синтез фосфолипидов и репарацию нейронов. В доклинических исследованиях показана эффективность цитиколина в уменьшении выраженности ишемического поражения головного мозга. Введение цитиколина уменьшает тяжесть апоптоза и дегенерации нейронов гиппокампа, а также улучшает память у подопытных животных [34, 35]. У животных, которым

цитиколин вводили в подостром периоде инсульта, в большей степени было выражено восстановление двигательных функций, в структуре двигательных нейронов наблюдалось усиление ветвления дендритов и увеличение плотности шипиков. Эти данные свидетельствуют о том, что цитиколин увеличивает нейропластичность внутри неповрежденных областей, опосредуя функциональное восстановление.

Клинические испытания цитиколина в острой стадии ишемического инсульта, проведенные в Испании, Италии, Франции, Японии и США, продемонстрировали его свойство увеличивать степень восстановления неврологических функций, а также уменьшать объем инфаркта мозга у пациентов с ишемическим инсультом [35, 36, 37, 38, 39, 40].

Способность цитиколина улучшать состояние когнитивных функций у больных с сосудистой патологией мозга показана в ряде плацебо-контролируемых исследований. В одном из ранних исследований показано значительное улучшение когнитивных функций, прежде всего — внимания, сопровождавшееся улучшением аффективного статуса у 33-х больных с сосудистой деменцией, принимавших цитиколин в дозе 1 г/сут внутривенно в течение 28 дней [41]. При двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 100 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, было продемонстрировано, что цитиколин в дозе 1 г/сут внутривенно приводит к улучшению когнитивных, аффективных, поведенческих функций [42]. При двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 146-и пациентов с мультиинфарктной деменцией доведено, что цитиколин в дозе 750 мг/сут внутривенно в течение 2 мес. приводит к достоверному повышению показателей краткой шкалы исследования психического статуса (MMSE), тогда как в группе плацебо отмечено легкое ухудшение [43]. Интересно, что повторное исследование, проведенное через 10 мес., продемонстрировало стойкость полученного результата: состояние пациентов,

которым ранее вводили цитиколин, было стабильным, тогда как у пациентов, принимавших плацебо, продолжало ухудшаться. Способность цитиколина в дозе 1000 мг/сут, вводимого внутримышечно двумя курсами по 4 нед., улучшать когнитивные и аффективные функции также была подтверждена при плацебо-контролируемых исследованиях [44].

С помощью ПЭТ показано, что улучшение когнитивных функций на фоне введения цитиколина у пациентов с сосудистой деменцией коррелирует с повышением церебральной перфузии [45]. У больных с мультиинфарктной деменцией цитиколин не только улучшает оценку по шкале краткого исследования психического статуса, но и уменьшает выраженность симптомов депрессии, оцениваемой с помощью шкалы Гамильтона [46]. Последний вывод представляется исключительно важным, учитывая широкую распространенность постинсультной депрессии и ее негативное влияние на исход заболевания. Препарат может быть более эффективен и на стадии умеренных когнитивных нарушений, и при когнитивном дефиците, связанном с хроническим прогрессирующим сосудистым процессом [47]. Авторы обзора [52], опубликованного Кокрейновской библиотекой, Fioravanti и Yanagi (2009 г.) на основании анализа 14-и двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных с 1978 г., пришли к выводу, что цитиколин обеспечивает статистически достоверное умеренное уменьшение выраженности когнитивных функций у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями по крайней мере в краткосрочной и среднесрочной перспективе [48]. У пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями длительное лечение цитиколином (в течение 12 месяцев), эффективно приводит к улучшению функционального и неврологического восстановления, способствует восстановлению когнитивных функций, особенно ориентации во времени, исполнительской функции и внимания [49].

Благоприятное влияние цитиколина на когнитивные функции может быть связано с усилением активности холинергической системы, синтеза и высвобождения дофамина и норадреналина в определенных участках мозга, повышением синтеза фосфолипидов и стабилизацией клеточных мембран и увеличением захвата глюкозы нейронами [50]. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии показано, что улучшение когнитивных способностей пациентов на фоне применения цитиколина коррелирует с накоплением фосфатидилхолина в мозге [51].

В Кокрейновский обзор [52] включили 14 исследований с участием пожилых лиц с разнообразными нарушениями — от нарушений памяти до умеренных сосудистых когнитивных нарушений, СД или сенильной деменции. Авторы пришли к выводу, что влияние цитиколина на когнитивные функции отчетливо заметно на поведенческом уровне и его можно легко оценить клинически, независимо от парадигмы, используемой для оценки. Цитиколин хорошо переносится, и в группе плацебо зарегистрировали больше побочных эффектов, чем в группе активного лечения [53].

Центральный ингибитор ацетилхолинэстеразы, модулирующий дофаминовую и глутаминовую трансмиссии головного мозга донепезил (aricept), в настоящее время разрешен в США в качестве средства для приостановки прогрессирующей потери памяти при болезни Альцгеймера, а также при нарколепсии [54]. *Донепезил* является специфическим обратимым ингибитором АХЭ, повышает плотность *n*-холинорецепторов в коре и гиппокампе головного мозга, является агонистом D_2 -рецепторов в коре мозга и позитивным модулятором АМРА-рецепторов, улучшает интегративную и когнитивную деятельность мозга, способствует процессу обучения, повышает концентрацию и внимание, стимулирует кратковременную и долговременную память. Рассматривается как перспективное средство вторичной нейропротекции для уменьшения постинсультной дисфункции.

Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии — пептидургической, или нейротрофической, терапии заболеваний ЦНС. Был разработан ряд препаратов под названием *нейротрофических церебропротекторов*, применяемых в терапии неврологических расстройств. Наиболее успешно применяются в клинике неврологических и психиатрических заболеваний *церебролизин*, *цереброкурин* и *кортексин*. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлено свойство этих препаратов взаимодействовать с рецепторами через G-белок, повышать экспрессию генов. Для этих препаратов предложены «биологически активные конформации», обладая которыми они предпочтительно вступают во взаимодействие с рецептором. Нейротрофические церебропротекторы (кортексин, цереброкурин и церебролизин) уменьшают трансмитерную дисфункцию, повышая аффинитет ГАМК-рецепторов и ограничивая гипервозбудимость NMDA-рецепторов. Нейротрофические церебропротекторы (цереброкурин и кортексин) увеличивают аффинность связывания BDNF с его рецепторами. Влияние препаратов на trk-B-рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать об их вовлечении в регуляцию естественных факторов роста. Назначение нейротрофических церебропротекторов (цереброкурин и кортексин) животным с патологией ЦНС (церебральная ишемия, артериальная гипертензия, алкоголизм, алкогольный синдром плода) приводило к увеличению экспрессии гена раннего реагирования *c-fos* в гиппокампе и сенсомоторной коре на фоне восстановления когнитивных функций. Цереброкурин проявляет выраженные митопротективные свойства при патологии ЦНС (церебральная ишемия, артериальная гипертензия, алкоголизм, алкогольный синдром плода): уменьшает проявления митохондриальной дисфункции, регулирует посредством HIF-1 α активность цитозольно-митохондриальных компесаторных энергетических шун-

тов. Установленное свойство цереброкураина влиять на концентрацию HSP 70-белков является, по нашему мнению, ключевым моментом в механизме его нейропротективного и ноотропного действия. HSP принимают участие в регуляции когнитивно-мнестических функций ЦНС посредством шаперонной активности, т.е. возможностью узнавать поврежденные или вновь синтезированные белки памяти и выправлять их структуру АТФ-опосредованным образом.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали целесообразность комплексного препарата на основе фиксированной комбинации тиотриазолина и пирацетама под названием *тиоцетам* [55]. Тиоцетам как ноотропный препарат уменьшает когнитивный дефицит, вызванный гипоксией, нарушением мозгового кровообращения, нейротоксинами, алкоголем. Тиоцетам также уменьшает степень мнестического дефицита, вызванного депривацией парадоксальной фазы сна и «конфликтной ситуацией». Причём по силе мнестического действия тиоцетам достоверно превосходил пирацетам.

Тиоцетам положительно влияет на процессы первичной обработки информации, её фиксации и консолидации, устраняет мнестический дефицит не только перед обучением животных, но и после него. Пирацетам действует только на начальных этапах формирования памяти. Таким образом, для тиоцетама характерен более широкий спектр ноотропного действия, чем для пирацетама [20, 25, 27, 32, 55, 56, 57].

Особый интерес представляют данные об эффективности тиоцетама при моделировании различных форм ишемии головного мозга. Тиоцетам, вводимый после моделирования острого нарушения мозгового кровообращения, значительно снижал угнетение безусловных рефлексов на болевые, световые и звуковые раздражители. Тиоцетам достоверно уменьшал проявления нарушения неврологического статуса, улучшал двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных.

На фоне применения тиоцетама снижалось количество ишемически изменённых нейронов, уменьшались проявления периваскулярного и перицеллюлярного отёков и уменьшалось число спавшихся капилляров, что является важнейшим патогенетическим фактором предупреждения гибели нейронов. Тиоцетам значительно активировал пролиферацию клеток глии и их функцию, вызывал усиление сателлитоза, что является главным фактором обеспечения жизнедеятельности нейронов при развитии ишемических повреждений головного мозга любой этиологии.

Тиоцетам в большей степени, чем пирацетам, корригирует нарушения биоэнергетики мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) преимущественно за счёт восстановления аэробных путей продукции энергии. Тиоцетам увеличивал уровень РНК в тканях мозга животных с ОНМК, что отражает процесс активации протеинового синтеза и является адаптационной реакцией на гипоксию, обеспечивающей перестройку

метаболизма мозга без повышения потребности в кислороде. В клинике способность тиоцетама влиять на уровни ДНК, РНК и активность нуклеаз в ликворе и крови была показана при лечении больных с начальными проявлениями цереброваскулярной болезни [56, 58]. Тиоцетам тормозит активность свободнорадикальных реакций в ишемизированном мозге, достоверно снижая накопление биотоксических продуктов (альдегидов, кетонов), тем самым ограничивая их нейродеструктивное действие на нейроны.

На основании комплексного изучения нам представляется следующий механизм действия препарата Тиоцетам.

Проведенными исследованиями показано, что тиоцетам в дозе 20–30 мл внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора 1 раз в сутки способствует эффективному улучшению нейропсихологического статуса, показателей биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии на фоне атеросклероза сосудов.

Механизм действия препарата Тиоцетам [55]

Действие	Фармакологические эффекты
1. Анти-оксидантное	<ol style="list-style-type: none"> 1. Торможение путей образования активных форм кислорода биоэнергетическими системами нейрона. 2. Повышение активности АО-ферментов, особенно СОД. 3. Снижение продукции активных форм кислорода в реакции Фентона и Габера–Вейсса. 4. Ингибирование реакций нитрозирующего стресса. 5. Повышение активности глутатионового звена тиол-дисульфидной системы
2. Противо-ишемическое	<ol style="list-style-type: none"> 1. Митопротективное действие (уменьшение митохондриальной дисфункции) 2. Повышение фонда макроэргических фосфатов за счёт синтеза АТФ в аэробных реакциях 3. Активация дыхательной цепи митохондрий 4. Стимуляция процессов синтеза РНК и белка в рибосомах 5. Усиление сателлитоза глиальных клеток 6. Улучшение церебральной гемодинамики
3. Ноотропное	<ol style="list-style-type: none"> 1. Торможение окислительной модификации белка в головном мозге 2. Улучшение трофики нейроцитов 3. Активирующее действие на ГАМК-шунт 4. Повышение концентрации S-100
4. Антиапоптическое	<ol style="list-style-type: none"> 1. Повышение концентрации антиапоптического белка — bcl-2 2. Торможение NO-зависимых механизмов апоптоза

Тиоцетам оказывает выраженное антиоксидантное действие — снижение маркеров оксидативного и нитрозирующего стресса: альдегидфенилгидразоны, карбоксилфенилгидразоны, нитротирозин и маркеров эндотелиальной дисфункции — гомоцистеина и эндотелина-1 на фоне увеличения содержания восстановленных эквивалентов тиол-дисульфидной системы у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения. В результате лечения у больных отмечались признаки улучшения гемодинамики, сглаживались признаки пирамидальной недостаточности, чувствительные и координаторные расстройства, увеличивался уровень активности больных. Положительным моментом лечения тиоцетамом больных этой группы явилось повышение объема воспроизведения зрительных, слуховых, словесных стимулов и умственной работоспособности.

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРЫ

Многочисленными экспериментальными исследованиями установлено, что в основе нейропротективного и ноотропного действия цереброкурина и кортексина лежит их способность уменьшать митохондриальную дисфункцию и нейроапоптоз сложных патологических процессов, ведущих к стойким когнитивным нарушениям. Механизм антиапоптотического действия цереброкурина, по нашему мнению, связан с его способностью воздействовать на геном нейронов в экстремальном состоянии, а именно: цереброкурин усиливает экспрессию глобального фактора транскрипции AP-1, усиливает экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2, а также интенсифицирует синтез ключевых ферментов антиоксидантной защиты — Zn—Cu—СОД и Mn—СОД и экспрессию глутатионзависимых ферментов. Кроме того, по некоторым данным, совпадающим с нашими предыдущими исследованиями, цереброкурин модулирует активность митохондриальной NO-синтазы, тем самым ограничивая интенсивность нитрозирующего стресса, в резуль-

тате чего также ингибируется нейроапоптоз. Цереброкурин подавляет все проявления апоптоза (продукцию АФК, фрагментацию ядра нейронов СА-1 зоны гиппокампа, уменьшение количества апоптотически измененных клеток) на фоне повышения экспрессии Bcl-2 и по силе антиапоптотического действия достоверно превосходит кортексин, церебролизин, семакс, ноопент и пирацетам.

Проведенными экспериментальными исследованиями установлено, что моделирование патологии ЦНС с последующим когнитивным дефицитом приводит к значительному изменению ответа генома, проявляющемуся нарушением характера экспрессии гена раннего реагирования c-fos (значительное падение количества c-fos-позитивных нейронов гиппокампа и сенсо-моторной коры). Изменения характера экспрессии в ядре генов раннего реагирования, «третичных мессенджеров» (гена c-fos, гена c-jun, гена krox-20, гена zif/268 и др.) можно расценивать как неспецифическую реакцию генома на любое повреждающее воздействие, в том числе на ишемию. Известно, что белки fos-, jun- и krox-генных семейств играют решающую роль в контроле над клеточным циклом, развитием, ростом и клеточной дифференцировкой, а также определяют судьбу дифференцированных нейронов и контингентно-мнестические функции ЦНС. Цереброкурин нормализует экспрессию гена c-fos. Цереброкурин модулирует активность митохондриальной NO-синтазы, ограничивая нитрозирующий стресс, регулируя открытие митохондриальной поры, и как следствие, уменьшая проявления митохондриальной дисфункции. Возможно, осуществляется и влияние на активность митохондриальной нитроредуктазы, ограничивающей образование пероксинитрита. Выявленная способность цереброкурина активировать синтез HSP-белков объясняется, по нашему мнению, *во-первых*, его способностью модулировать в условиях гипоксии ответ генома, активируя при этом глобальные факторы транскрипции, запускающие синтез HSP, что было отобрано нашими ранними работа-

ми. Во-вторых, в ряде работ показана способность нейротрофических церебропротекторов (цереброкурина, кортексина и церебролизина) напрямую связываться с HSP-белками и в таком виде презентовать их дендритным клеткам. Экспериментальные данные позволяют предположить, что реализация энерготропного эффекта цереброкурина и кортексина может происходить опосредованно через экспрессию HSP-белков и активацию ферментов, участвующих в работе малат-аспартатного челнока. Однако следует принимать во внимание и прямую эрготропную активность этих препаратов, связанную с их способностью влиять на процессы митохондриальной дисфункции за счет подавления открытия митохондриальной поры и выхода в цитоплазму цитохрома C, а также их антиоксидантную активность, обусловленную воздействием на экспрессию генов, кодирующих синтез ферментов антиоксидантной системы — каталазы и супероксиддисмутазы, а для цереброкурина — экспрессию c-fos [4].

В настоящее время цереброкурин широко применяется в клинической практике. Установлено, что *цереброкурин*:

- ✦ является эффективным терапевтическим средством при лечении больных с остаточными явлениями ОНМК (в том числе перенесших реконструктивные операции на магистральных сосудах головы в связи с ОНМК), а также больных с начальной и умеренной хронической ДЭ;
- ✦ при курсовом применении вызывает заметное субъективное улучшение у пациентов с различной степенью выраженности церебральной сосудистой патологии (улучшение общего состояния, увеличение общей двигательной активности, уменьшение и исчезновение головных болей и головокружений, уменьшение болей и увеличение объема движений в паретической конечности, уменьшение эмоциональных нарушений);
- ✦ при курсовом лечении обуславливает респитуцию патологической неврологической симптоматики (снижение тонуса и спастичности, повышение мышечной силы и объема движений в паретической конечности, уменьшение анизокории, улучшение выполнения координационных проб);
- ✦ улучшает память, внимание, эмоционально-волевые установки (по данным нейропсихологических исследований у пациентов с афатическими нарушениями отмечалось улучшение спонтанной, диалоговой, автоматизированной, повторной речи, появлялась способность к пересказу текста, увеличивался объем слухо-речевой памяти);
- ✦ оказывает положительное влияние на церебральную гемодинамику (по данным ультразвукового исследования у больных с остаточными явлениями ОНМК и ДЭ снижался повышенный тонус мозговых сосудов, происходило адекватное изменение пульсового кровенаполнения, несколько увеличивался кровоток по магистральным (наружной и внутренней сонной) артериям головы, уменьшались явления асимметрии артериального кровотока и венозной дисциркуляции);
- ✦ вызывает сложную перестройку функциональных систем, генерирующих альфа-, бета-, дельта- и тета-ритмы, качественно отличную у больных с различными исходными типами ЭЭГ-нарушений. (в целом повышение энергетики мозга, уменьшение патологической активности, регулирующее влияние препарата на функциональное состояние структур — пейсмекеров ритмов мозга на всех уровнях (корковом, корково-подкорковом, гемодинамическом), создает благоприятную основу для проведения физической, психологической и социальной реабилитации больных с церебральной сосудистой патологией, в особенности тех, кто перенес ОНМК);
- ✦ не имеет побочных явлений, положительно действует на нейрометаболизм и церебральную гемодинамику (нейропсихологические функции цереброкурина в сочетании с нормализующим влиянием на функцию печени и обмен липидов и липопротеинов позволя-

ют рекомендовать его для комплексной терапии различных форм церебральной сосудистой патологии).

Первоначальная базисная доза цереброкурина должна составлять не менее 20 мл (10 инъекций). Усиление интенсивности терапии в виде продления первоначального курса до 15–20 инъекций и повторные курсы особенно желательны при грубой органической патологии мозга, в частности у больных с перенесенным ОНМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье обобщены данные литературы и результаты проведенных исследований авторов о клинико-фармакологических свойствах нейро-психотропных лекарственных средств — ноотропов. Наличие большого количества лекарственных препаратов в ежегодно пополняемом арсенале ноотропных средств требует от современного клинициста знаний тонких молекулярно-биохимических механизмов и индивидуальных особенностей клинического применения препаратов.

Современная стратегия лечения хронической ишемии мозга с привлечением ноотропов учитывает быстрые и отсроченные механизмы нейродегенерации, последующих когнитивных нарушений и определяет несколько метаболически достижимых целей в борьбе за выживаемость нейронов и повышение их функциональной активности — нормализацию баланса возбуждающих/тормозных трансмиссиверов, уменьшение митохондриальной дисфункции, повышение экспрессии защитных белков.

Очевидна необходимость дифференцированного включения в каждый последующий этап комплексной терапии хронической ишемии мозга ноотропов с учетом их ведущих механизмов действия для нормализации «целевых» звеньев нейрометаболизма и торможения реакций ишемического каскада, а на системном уровне — для снижения неврологической симптоматики и улучшения когнитивных функций ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луцик У.Б., Алексеева Т.С. Чому сьогодні не зменшуються показники захворюваності та смертності, пов'язані з серцево-судинною патологією? // Практична ангіологія. — 2010. — №3 (32). — С. 5–11.
2. Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // НейроNEWS. — 2008. — № 3. — С. 76–77.
3. Hacke W., M. Kaste, T. Skyhoi Olsen et al. Acute Treatment of Ischemic Stroke // Cerebrovascular Diseases. — 2000. — № 10. — P. 1–11.
4. Нетяженко В., Мальчевська Т. Антитромбоцитарна стратегія первинної та вторинної профілактики серцево-судинних катастроф (за матеріалами консенсусу із застосування антитромбоцитарних препаратів // Ліки України. — 2004. — № 6. — С. 13–20.
5. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Український медичний часопис. — 2011. — № 5 (85). — С. 38–41.
6. Мороз В.А. Дисциркуляторна енцефалопатія: сучасні підходи к ліченню і профілактиці // Провизор. — 2008. — № 9. — С. 20–23.
7. Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Липская А.В., Мищенко В.Н. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Международный неврологический журнал. — 2011. — №2(40). — С. 7–17.
8. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. неврол. и психиатр. — 1985. — № 9. — С. 1281–1288.
9. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей». Под ред. Яхно Н.Н. — М.: Медицина. — 2003. — С. 231–302.
10. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению дисциркуляторной энцефалопатии // Международный неврологический журнал. — 2012. — № 1(47). — С. 117–124.
11. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition // Curr. Opin. Neurol. — 2007. — N 20. — P. 390–397.
12. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia / Roman G.C. // Lancet neurology. — 2002. — N 1. — P. 426–436.
13. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 10. — С. 797–801.
14. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. — 2006. — II (Приложение 1). — С. 4–13.
15. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2005. — Vol. 76 (Suppl V). — P. 35–44.

16. *De Haan E.H., Nys G.M., Van Zandvoort M.J.V.* Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment // *Curr. Opin. Neurol.* — 2006. — V. 19. — P. 559–564.
17. *Яворская В.А., Фломин Ю.В., Гребенюк А.В.* Подходы к исследованию когнитивных функций при cerebrovascularных заболеваниях и других органических поражениях головного мозга: обзор иностранной литературы // *Международный неврологический журнал.* — 2008. — № 2 (18). — С. 131–137.
18. *Lovenstone S., Gauthier S.* Management of dementia // London: Martin Dunitz, 2001.
19. *Hodges J. R.* Cognitive assessment for clinicians // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2005. — V. 76. — P. 22–30.
20. *Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М.* Рациональная нейропротекция. — Донецк: Изд. Дом «Заславский», 2009. — 261 с.
21. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
22. *Верещакин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 1997. — 287 с.
23. *Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В.* Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // *Неврологический журнал.* — 2001. — Т. 6, № 3. — С. 10–19.
24. *Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р.* Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее // *Новости медицины и фармации.* — 2004. — № 15 (155). — С. 10.
25. *Бурчинский С.Г.* Возможности и перспективы ноотропных средств при дисциркуляторной энцефалопатии // *Журн. практичного лікаря.* — 2005. — № 2. — С. 51–55.
26. *Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н.* Хронические cerebrovascularные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната // *Врач.* — 2007. — № 4. — С. 44–48.
27. *Черный В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А.* Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов): Методические рекомендации (На правах рукописи). — Киев, 2007. — 72 с.
28. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А.* Терапия ишемического инсульта // *Consilium Medicum.* — 2003. — Т. 5, № 8. — С. 21–29.
29. *Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю.* Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2000. — Т. 100, № 10. — С. 34–38.
30. *Ciani E.* Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons // *Brain Res.* — 1996. — V. 728, N 11. — P. 1–6.
31. *Чекман И.С., Горчакова Н.А., Казак Л.И.* и соавт. Фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений. — Винница: Новая книга, 2013. — 792 с.
32. *Черный В.И., Калмыкова Т.Н., Черный Е.В.* Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом: Методические рекомендации (На правах рукописи). — Киев, 2008. — 57 с.
33. *Александров Ю.И., Греченко Т.Н., Гаврилов В.В.* Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // *ЖВНД.* — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 34–45.
34. *Adibhatla R.M., Hatcher J.F.* Citidine 5-diphosphocholine (CDP-Choline) infroke and other CNS disorders // *Neurochemical Research.* — 2005. — 30. — P. 15–23.
35. *Adibhatla R.M., Hatoner J.F.* Citicoline mechanismus and clinical efficacy in cerebral ischemia // *J. of Neuroscience Research.* — 2002. — 70. — 133–139.
36. *Левин О.С.* Применение цитиколина в лечении инсульта // *Рус. мед. журн.* — 2008. — № 26. — С. 1772–1777.
37. *Скворцова В.И., Бойцова А.* Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта // *Врач.* — 2007. — № 12. — С. 25–28.
38. *Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.I.* Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem.* — 2002. — 80. — 12–13.
39. *Cobo E., Secades J.J., Miras F. et al.* Boosting the chances to improve stroke treatment / Cobo E., // *Stroke.* — 2010. — № 41. — С. 143–150.
40. *Saver J.L.* Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* 2008. — № 5. — С. 167–177.
41. *Fioravanti M., Buckley A.E., Agnoli A.* Citicoline in CCVD patients: Preliminary results of a multicenter study // *Cerebral Pathology in Old Age: Neuroradiological and Neurophysiological Correlations, Pavia 1982.*
42. *Agnoli A., Fioravanti M., Lechner H., Zappia V.* Efficacy of CDPcholine in chronic cerebral vascular diseases (CCV). In: *Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine* // (Ed.), Elsevier, Amsterdam, 1985. — P. 305–315.
43. *Chandra B.* Treatment of multi-infarct dementia with citicholine // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* — 1992. — № 2. — С. 232–233.
44. *Capurso A., Capurso S., Panza F. et al.* Efficacy of cytidine diphosphate choline in patients affected by chronic cerebrovascular disease // *Clin Drug Invest* 1996. — № 12. — С. 26–38.
45. *Tanaka Y., Minematsu K., Hirano T. et al.* Effects of CDP-choline on dynamic changes in LCBF and cognitive

- function in demented subjects-PET study // Rinsho Shinkeigaku. — 1994. — № 34. — С. 877–881.
46. *Cacabelos R., Alvarez X.A., Franco A. et al.* Therapeutic effects of CDPcholine in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia // *Ann Psychiat.* — 1992. — № 3. — С. 233–245.
 47. *Amenta F., Di Tullio M.A., Tomassoni D.* The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies // *Clin Exp Hypertens.* — 2002. — № 24.
 48. *Fioravanti M., Yanagi M.* Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2009. Issue 3.
 49. *Bloarez-Sabhn J., Ortega G., Jacas C. et al.* Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743) // *Cerebrovasc. Dis.* — 2010. — № 29 (Suppl. 2). — С. 268.
 50. *Secades J., Lorenzo J.* Citicoline // *Pharmacol Clin Rev.* — 2006. — № 27 (Suppl. B). — P. 1–56.
 51. *Renshaw P.F., Babb S.M., Yurgelun-Todd D.A. et al.* Chronic citicholine (CDP-choline administration alters brain phospholipid metabolites and improves cognitive performance in healthy, older adults // 37th ACNP Annual Meeting; Puerto Rico, 1998.
 52. *Fioravanti M., Yanagi M.* Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — № 18. CD000269.
 53. *Fioravanti M., Buckley A.E.* Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment // *Clin. Interv. Aging.* — 2006. — № 1. — С. 247–251.
 54. *Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S.* Ginkgo biloba and doneperesil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13, № 9. — P. 981–85.
 55. *Патент Российской Федерации № 2248203 / И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, Л.И.Кучеренко.* — Заявка № 2003104538/15 от 14.02.2003.
 56. *Дзяк Л.А., Голик В.А.* Эффективность тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического повреждения церебральных артерий // *Новости медицины и фармации.* — 2004. — № 10-11. — С. 4–5.
 57. *Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Воробей В.М.* Влияние тиоцетама на функциональное состояние больных, перенесших ишемический инсульт // *Международ. неврол. журн.* — 2005. — № 1. — С. 45–51.
 58. *Дзяк Л.А., Мизякина Е.В., Павлов А.И.* Посттравматические мнестические нарушения // *Международный неврологический журнал.* — 2011. — № 8 (46). — С. 11–19.

*І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, А.В. Демченко,
В.І. Боброва, Л.І. Кучеренко, Н.О. Горчакова,
Н.В. Бухтіярова*

НООТРОПИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Викладено клініко-фармакологічну характеристику ноотропов — однієї з найбільш продуктивних груп нейропсихотропних лікарських препаратів. Побудовано класифікацію ноотропних засобів за основним механізмом дії. Наведено приклади клінічного застосування препаратів при хронічній ішемії мозку.

Ключові слова: цереброваскулярні захворювання, когнітивні порушення, нейропротекція, ноотропи.

*I.S.Chekman, I.F. Belenichev, A.V. Demchenko,
V.I. Bobrova, L.I. Kucherenko, N.A.Gorchakova,
N.V. Bukhtiyarova*

NOOTROPICS IN A COMPLEX THERAPY OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Clinical and pharmacological characteristics of nootropics — one of the most productive groups of neuropsychotropic drugs, are considered. Classification of nootropics based on the main mechanism of action is constructed. The examples of clinical use of drugs in patients with chronic cerebral ischemia are presented.

Key words: cerebrovascular diseases, cognitive disorders, neuroprotection, nootropics.

Стаття надійшла до редакції 23.02.14