

# Сосудистые когнитивные нарушения. Роль оригинальной комбинации Винпотропил в их коррекции

**О.В. Котова**, к.м.н., ст. научный сотрудник, врач-невролог

**Е.С. Акарачкова**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-невролог

НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Сосудистые когнитивные расстройства (СКН) – клинические проявления сосудистого повреждения головного мозга (с клиникой инсульта или субклинического повреждения сосудов), затрагивающие по крайней мере одну когнитивную функцию. СКН может проявляться легкими когнитивными расстройствами и может достигать тяжелых форм, вплоть до развития сосудистой деменции. Для диагностики СКН необходимо выявлять корковые или подкорковые инфаркты мозга или другие сосудистые повреждения при нейровизуализации, и они должны быть связаны с клинической симптоматикой, которая присутствует у пациента. Для лечения СКН применяют комбинированные препараты, например, Винпотропил, который оказывает патогенетическое действие на все основные звенья развития СКН.

**Ключевые слова:** сосудистые когнитивные расстройства, критерии диагноза, нейровизуализационные маркеры, патогенез, пирацетам, винпоцетин, Винпотропил

## Vascular cognitive impairment

Kotova Olga V, PhD; Akarachkova Elena S, MD; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Keywords: vascular cognitive disorder, diagnostic criteria, neuroimaging markers, pathogenesis, piracetam, vinpocetine, Vinpotropil

**П**роблема когнитивных расстройств – проблема современного человечества, которая обусловлена растущей продолжительностью жизни человека. Наиболее часто диагностируемой причиной когнитивных дисфункций среди пациентов пожилого и старческого возраста является болезнь Альцгеймера, но когнитивные нарушения, связанные с поражением сосудов головного мозга, так называемые сосудистые когнитивные нарушения (СКН), в том числе субклиническое поражение головного мозга, молчащие инфаркты головного мозга (silent brain infarction), инсульты с типичной клиникой, являются столь же значимыми в развитии данной патологии.

СКН является синдромом сосудистого повреждения головного мозга (с клиникой инсульта или субклинического повреждения сосудов) и когнитивных нарушений, влияющих, по крайней мере на одну когнитивную функцию. СКН может проявляться легкими когнитивными расстройствами и может достигать тяжелых форм, вплоть до развития сосудистой деменции [1].

В начале заболевания чаще всего выявляются: замедленность высшей нервной деятельности, уменьшение объема оперативной памяти, инертность интеллектуальных процессов. По мере течения заболевания когнитивный дефицит нарастает, достигая степени деменции. На этой стадии СКН у больных наблюдается нарушение высших корковых функций: памяти, мышления, ориентировки, понимания, счета, способности к обучению, речи [2].

В последнее время термин сосудистая деменция стали использовать в независимости от патогенеза поражения сосудов: кардиоэмболической, атеросклеротической, ишемической, геморрагической или генетической природы, наличия одного или нескольких инфарктов [3, 4].

Общая распространенность деменции в развитых странах составляет от 5% до 10% среди людей  $\geq 65$  лет. Распространенность болезни Альцгеймера удваивается каждые 4,3 года, в то время как распространенность сосудистой деменции (СД) удваивается каждый 5,3 лет [5]. Показатели заболеваемости весьма изменчивы и связаны с возрастом. Скорректированный коэффициент по возрасту болезни Альцгеймера и СД являются 19,2 и 14,6, соответственно, на 1000 человеко-лет [6].

Исследования с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали высокую распространенность скрытого поражения мелких сосудов среди пожилого населения (в 23% случаев – молчащие лакуны, в 95% – гиперинтенсивные очаги), что связано с повышенным риском развития инсульта и деменции [7, 8]. А популяционные исследования серийных аутопсий подтверждают высокую частоту встречаемости и патогенетическое значение комбинации болезни Альцгеймера и сосудистой патологии головного мозга в клинике деменции [9].

По мнению исследователей, диагностическими критериями для диагностики когнитивных синдромов, связанных с сосудистым поражением головного мозга, должны быть:

1. Наличие когнитивного расстройства у пациента (деменции или умеренных когнитивных расстройств) по результатам нейропсихологического тестирования
2. Наличие инсульта в анамнезе или сосудистого заболевания по данным нейровизуализации.

При этом наличие дефицита памяти не требуется для диагностики СКН или СД, так как, например, при преимущественном поражении височной доли, таламуса память может не страдать [10].

Для диагностики СКН необходимо выявлять корковые или подкорковые инфаркты мозга или другие сосудистые

повреждения при нейровизуализации, и они должны быть связаны с клинической симптоматикой, которая присутствует у пациента. Некоторые авторы полагают, что симптомы СКН должны появиться в течение 3 месяцев после инсульта, другие авторы утверждают, что симптомы СКН могут развиваться и позже. В других случаях, пациенты не имеют в анамнезе инсультов, а серьезное поражение сосудов головного мозга регистрируется только при нейровизуализации [11, 12].

Хронические макроскопические инфаркты обнаруживаются у одной трети-половины пожилых людей [13, 14]. В других популяционных исследованиях было показано, что микроскопические инфаркты встречаются чаще, чем макроскопические инфаркты [15]. В клинко-патологических исследованиях, большой объем и увеличение числа макроскопических инфарктов мозга было связано с увеличением вероятности развития деменции [14, 16]. Тем не менее, определение объема или количества, необходимого для развития СКН или СД оказалось затруднительным, и в отличие от болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, не существует в настоящее время общепринятых критериев для подтверждения диагноза СКН. В одном из исследований было выявлено, что потеря 100 мл ткани достаточна для слабоумия, хотя у пациентов с меньшим объемом потерянной мозговой ткани также развивалась деменция [17]. В целом, исследования обычно показывают противоречивую связь между объемом и количеством инфарктов и потерей познавательных функций [18]. Некоторые из таких несоответствий могут относиться к локализации инфаркта. Поражение таких регионов, как таламус, ангулярная извилина, базальные ганглии может с большей вероятностью привести к когнитивным нарушениям, чем повреждение других зон мозга [19]. Однако повреждение определенных регионов мозга не всегда четко коррелирует с наличием когнитивных расстройств, а разнообразные кортикальные и субкортикальные региональные инсульты могут быть связаны с деменцией [14, 20]. Кроме того, в некоторых исследованиях показано, что несколько микроскопических инфарктов мозга, с учетом макроскопических инсультов, связаны с развитием деменции. Связано это, по-видимому с тем, что многократные микроинсульты могут свидетельствовать о более генерализованных патологических процессах, таких как гипоксия, воспаление, окислительный стресс или нарушения в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) [14].

Наличие поражения белого вещества или лейкоареоза (разрежение белого вещества головного мозга вследствие окклюзии мелких сосудов) имеет решающее значение для диагностики церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) – генетической форме СД у относительно молодых людей [21].

Еще один сложный момент в диагностике СКН – это частое сосуществование у людей пожилого возраста дегенеративного поражения головного мозга, особенно болезни Альцгеймера, и сосудистого. Таким образом, часто бывает трудно определить, являются ли когнитивные нарушения исключительно следствием сосудистого поражения или связаны с болезнью Альцгеймера [22].

Этот синергизм между болезнью Альцгеймера и цереброваскулярной патологией может объяснить, в некоторых случаях, почему пациенты с атрофией медиальной височной коры, по-видимому, связанной с болезнью Альцгеймера, имеют повышенный риск развития деменции после инсульта по сравнению с теми, у кого такой атрофии нет, потому что атрофия гиппокампа может быть вызвана также и сосудистой патологией [23]. Взаимосвязь и вклад в развитие клинической картины СКН и болезни Альцгеймера макроскопических и микроскопических инфарктов, другой сердечно-сосудистой патологией и дегенеративных заболеваний является сложным вопросом, так как сосудистая патология и дегенеративные заболевания – расстройства, свойственные людям пожилого возраста, они часто сосуществуют, и каждый отдельно может быть причиной когнитивных нарушений и деменции. Кроме того, сосудистая и дегенеративная патология может привести к дублированию клинической и нейровизуализационной картины болезни.

При хронической гипоперфузии мозга выявляют: замедление мозгового кровотока, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполаризацию клеток и клеточных мембран, активацию микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [24, 25, 26, 27].

В многочисленных исследованиях показано, что важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, которые можно разделить на доклинические, первичные и вторичные.

Доклиническая профилактика должна проводиться у всех лиц пожилого возраста, но особенно показана при наличии высокого риска развития деменции различного генеза. Она включает общие мероприятия, такие как активная интеллектуальная и физическая деятельность, питание (средиземноморская диета с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот), витаминная поддержка.

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития цереброваскулярной патологии. Показано, что контроль над артериальной гипертензией в несколько раз уменьшает вероятность развития инсульта и вероятность появления СКН. Вместе с тем, контроль факторов риска является очень существенным и при уже развившихся СКН, что составляет вторичную профилактику. По данным исследования Syst-Eur, уменьшение систолического артериального давления в среднем на 7 мм рт.ст., а диастолического на 3,2 мм рт.ст. на 55% уменьшает вероятность возникновения деменции [28]. Не менее важным является и контроль других наиболее значимых факторов риска: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии [29].

В терапии СКН используют широкий спектр препаратов, включая ноотропные, вазоактивные, влияющие на реологию крови.

Так, например, винпоцетин, показал свою эффективность при лечении СКР [30].

Говоря о ноотропных препаратах, нужно упомянуть о пирацетаме. Ожидаемое влияние на состояние когнитивных функций при цереброваскулярной патологии ноотропов связано, с одной стороны, с улучшением микроциркуляции, а с другой – с возможностью влиять на нейротрансмиссию в ряде медиаторных систем, включая холинергическую и глутаматергическую передачу. Так, использование пирацетама приводит к увеличению уровня ацетилхолина в области гиппокампа и увеличению числа холинорецепторов в лобной коре [31].

Пациент с сердечно-сосудистой патологией, осложненной СКН, обычно вынужден принимать большое количество базовых препаратов, корректирующих артериальную гипертензию, нарушения ритма сердца, уровень сахара крови и т.д. Поэтому для коррекции непосредственно СКН предпочтительно применять комбинированные препараты, что значительно улучшает комплаенс пациента и врача. С учетом разнообразия патогенетических механизмов, лежащих в основе СКН, предпочтение нужно отдавать средствам, оказывающим комплексное антиоксидантное, ангиопротективное, нейропротективное и нейротрофическое действие. Хотя, с одной стороны, терапия, которая улучшает репаративные процессы в головном мозге может быть полезна, с другой стороны, до конца понимания процессов, происходящих в мозге при использовании такого рода препаратов, к сожалению, нет, и по заявлению многих авторов этот вопрос требует дальнейшего изучения [32, 33].

Одним из комбинированных лекарственных препаратов, широко используемых при лечении пациентов с заболеваниями ЦНС, является Винпотропил. В состав капсулы Винпотропила входят винпоцетин (5 мг) и пирацетам (400 мг). Обладает свойствами, характерными для средства, улучшающего мозговой кровоток (винпоцетин), и ноотропного средства (пирацетам). Данную форму целесообразно применять в качестве стартовой терапии при начальных проявлениях хронической ишемии мозга с последующей титрацией дозы, а также у полиморбидных пациентов, которым необходимо уменьшение дозы. Сейчас появилась новая форма таблетки Винпотропила, в состав которых входят винпоцетин (10 мг) и пирацетам (800 мг). Применение данной формы Винпотропила позволяет поддерживать эффективную терапевтическую дозу в базисной терапии хронической ишемии мозга, а также в ранний и поздний восстановительный период после инсульта [43].

Увеличение объема мозгового кровотока в ответ на введение терапевтических доз винпоцетина хорошо известно и подтверждено в настоящее время методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии; он также обладает нейропротективным и ноотропным действием [34]. Сегодня накоплен достаточный клинический опыт применения Винпотропила у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Так, было проведено открытое несравнительное исследование эффективности Винпотропила у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии [35]. 60 пациентов в возрасте от 47 до 80 лет получали Винпотропил по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 8 нед. Помимо Винпотропила большинство пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту, антигипертензивные и антиангинальные препараты. Клинически пациенты характеризовались синдромокомплексом в виде

сочетания легких или умеренных когнитивных нарушений, астенических расстройств и рассеянной микроочаговой симптоматики. Фоновыми заболеваниями были артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных артерий. После проведенного курса лечения в соответствии с результатами нейропсихологического тестирования было отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти, беглости речи, объема слухо-речевой памяти, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Нежелательные эффекты винпотропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости, как правило, были незначительно выражены и не требовали изменения режима приема препарата. Изменений показателей витальных функций на фоне проводимой терапии отмечено не было. Сопоставимые результаты были получены при наблюдении за группой больных с начальными формами сосудистого поражения головного мозга [36].

Говоря о пирацетаме, необходимо упомянуть, что это лекарственное средство снижает уровень повреждения нейронов (что было продемонстрировано на животных моделях, на которых повреждение нейронов было индуцировано кислородно-глюкозным лишением) за счет ингибирования окислительного стресса, уменьшения высвобождения возбуждающих аминокислот, снижения экспрессии белка P53/Vax [37]. А в проведенном мета-анализе (включены два рандомизированных контролируемых исследования с участием 184 пациентов) по оценке защитных эффектов пирацетама на когнитивные функции пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, было показано, что пирацетам может быть эффективным в отношении краткосрочной когнитивной производительности [38].

Оптимальные дозировки компонентов в препарате Винпотропил, фармакологические эффекты которых хорошо дополняют друг друга, обеспечивая хорошую переносимость в ходе лечения, и позволяют применять препарат в широком диапазоне суточных дозировок.

---

**За счет комбинированного состава Винпотропил оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития СКР. Снижает вязкость крови и улучшает кровоснабжение ишемизированных участков мозга, снижает резистентность сосудов головного мозга, улучшает энергетический обмен клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий, оказывает антиоксидантное, метаболическое и нейропротекторное действие, достоверно улучшает память и когнитивные функции.**

---

Анализ особенностей метаболизма винпоцетина и пирацетама в составе Винпотропила не выявил их возможных отрицательных взаимодействий на уровне ферментов лекарственного метаболизма. Это свидетельствует о безопасности использования Винпотропила с этой точки зрения.

Применение Винпотропила после еды обеспечивает наилучшие условия для биодоступности входящих в него компонентов, исключает неправильное использование препарата, которое может происходить при комбинированной терапии монопрепаратами, когда пациент может использовать отдельные препараты в разное время [44].

Не нужно забывать и о нефармакологическом лечении, которое может быть предложено для пациентов СКН в качестве вспомогательной терапии, в частности, изменение образа жизни: коррекция диеты, физическая активность и обеспечение социальной поддержки пациентов. Только несколько немедикаментозных методов лечения были проверены и доказали свою эффективность среди пациентов с СКН: когнитивная реабилитация и иглоукалывание [39, 40].

В заключение хотелось бы отметить, что лечение СКН представляет собой исключительно сложную задачу в силу необходимости учитывать мультифакториальность забо-

левания и выраженность интеллектуально-мнестических расстройств, но новейшие достижения в понимании проблемы СКН должны помочь практикующему врачу в ведении пациентов с данной патологией [41, 42].

Комбинированные препараты, в частности, Винпроприл, за счет доказанного синергизма компонентов на молекулярном уровне оказывает многофакторное действие [44] и позволяет сократить количество принимаемых препаратов. Это улучшает приверженность пациентов к лечению и существенно увеличивает эффективность терапии СКН.

#### Литература

- Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, Thompson C, Altendorf A, Wen W. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15:915–923
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 2. С. 13–17.
- Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology.* 1992;42:473–480.
- Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59:23–30
- Ganguli M. Epidemiology of dementia. In: Abou-Saleh MT, Katona C, Kumar A, editors. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry.* 3rd ed. Wiley; Hoboken, NJ: 2011. chap 38.
- Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC, Jones B, Lyketsos C, Dulberg C. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:195–204.
- Longstreth WT, Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol.* 1998;55:1217–1225.
- Longstreth WT, Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996;27:1274–1282.
- Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology.* 2004;62:1148–1155.
- Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Jagust WJ, DeKosky ST, Fitzpatrick A, Breitner J, Lyketsos C, Kawas C, Carlson M. Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study. *Cognition Study.* *Neurology.* 2005;64:1539–1547.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, Remien RH, Williams JB, Mohr JP, Hauser WA. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology.* 1992;42:1185–1193.
- Esiri MM, Wilcock GK, Morris JH. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:749–753.
- Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boyle P, Bennett DA. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimer's Dis.* 2009;18:691–701.
- Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, Haneuse S, Li G, Schellenberg GD, Craft S, Leventz JB, Montine TJ. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol.* 2007;62:406–413
- White L, Small BJ, Petrovitch H, Ross GW, Masaki K, Abbott RD, Hardman J, Davis D, Nelson J, Markesbery W. Recent clinical-pathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18:224–227.
- Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology.* 2003;60:1082–1088.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.* 1970;11:205–242.
- Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, Chui HC. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59:931–945
- Jellinger KA. Morphologic diagnosis of "vascular dementia": a critical update. *J Neurol Sci.* 2008;270:1–12
- Schneider JA, Boyle PA, Arvanitakis Z, Bienias JL, Bennett DA. Sub-cortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann Neurol.* 2007;62:59–66.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. CADASIL. *Lancet Neurol.* 2009;8:643–653.
- Chui HC, Zarow C, Mack WJ, Ellis WG, Zheng L, Jagust WJ, Mungas D, Reed BR, Kramer JH, DeCarli CC, Weiner MW, Vinters HV. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology. *Ann Neurol.* 2006;60:677–687
- Cordoliani-Mackowiak MA, Hénon H, Pruvo JP, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol.* 2003;60:585–590.
- Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments [published correction appears in *Neuron.* 2010;67:181–198
- Paulson OB, Hasselbalch SG, Rostrup E, Knudsen GM, Pelligrino D. Cerebral blood flow response to functional activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30:2–14.
- van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MG, Jansen RW. Cerebral auto-regulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28:1071–1085
- Schaller B. The role of endothelin in stroke: experimental data and underlying pathophysiology. *Arch Med Sci.* 2006;2:146–158.
- Schaller B. Extracranial-intracranial bypass to reduce the risk of ischemic stroke in intracranial aneurysms of the anterior cerebral circulation: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17:287–298.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163, № 2. – P. 241.
- Bernick C, Katz R, Smith N.L. et al. Statins and cognitive function in the elderly. *The Cardiovascular Health Study // Neurology.* – 2005. – N. 65. – P. 1388–1394
- Szatmari S.Z., Whitehouse P.J. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – N. 1: CD003119.
- Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline // *Clin. Drug Investig.* – 2008. – Vol. 28, № 9. – P. 533–552.
- Котова О.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2013. № 32. С. 64–70.
- Котова О.В. Значение микроциркуляторных нарушений в развитии гипертензивной энцефалопатии. *Русский медицинский журнал.* 2012. Т. 20. № 14. С. 704–707.
- Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull.* 2000; 53: 245–254.
- Захаров В.В., Локшина А., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения комбинированного препарата винпроприл на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. *Журн неврол и психиатр.* 2007; 9: 45–51.
- Филимонов В.А., Ключева В.Н., Кондрашова И.Н. Винпроприл в лечении сосудистых заболеваний головного мозга. *Журн неврол и психиатр.* 2007; 2: 52–56.
- He Z, Hu M, Zha YH, Li ZC, Zhao B, Yu LL, Yu M, Qian Y. Piracetam ameliorated oxygen and glucose deprivation-induced injury in rat cortical neurons via inhibition of oxidative stress, excitatory amino acids release and P53/Bax. *Cell Mol Neurobiol.* 2014 May;34(4):539–47. doi: 10.1007/s10571-014-0037-x. Epub 2014 Feb 26
- Fang Y, Qiu Z, Hu W, Yang J, Yi X, Huang L, Zhang S. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2014 Feb;7(2):429–434. Epub 2013 Nov 26
- Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003260 Q uayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, Hendrix RC, Jackson JE, Snyder L, Bower D. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. *Int Psychogeriatr.* 2000;12:249–265.
- Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Philip B. Gorelick, Angelo Scuteri, Sandra E. Black, Charles DeCarli, Steven M. Greenberg, Costantino Iadecola, Lenore J. Launer, Stephane Laurent, Oscar L. Lopez, David Nyenhuis, Ronald C. Petersen, Julie A. Schneider, Christophe Tzourio, Donna K. Arnett, David A. Bennett, Helena C. Chui, Randall T. Higashida, Ruth Lindquist, Peter M. Nilsson, Gustavo C. Roman, Frank W. Selke, Sudha Seshadri, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia Stroke. Author manuscript; available in PMC 2013 September 20. Published in final edited form as: *Stroke.* 2011 September; 42(9): 2672–2713. Published online 2011 July 21. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- Котова О.В. Хронические нарушения мозгового кровообращения. *Фарматека.* 2010. № 13. С. 34–38.
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Хроническая ишемия головного мозга: патогенетические механизмы и принципы лечения. *Фарматека.* 2010. № 8. С. 57–61.
- Захаров В.В., Локшина А.Б. Сосудистые когнитивные нарушения и инсульты. Эффективная фармакотерапия. 25/2016
- Лагунин А.А. Отчет по синергичному действию винпроприла и пирацетам в составе комбинированного препарата Винпроприл (Канонфарма продакшн, Россия)