

# Дисциркуляторная энцефалопатия: от патогенеза к лечению

О.С. Левин

Кафедра неврологии Российской  
медицинская академия последипломного  
образования, Москва

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся многоочаговым или диффузным ишемическим поражением головного мозга с постепенным развитием комплекса неврологических и нейропсихологических расстройств [11, 12, 14]. В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения, большинство случаев ДЭП связано с патологией не крупных экстракраниальных артерий или их основных интракраниальных ветвей, а мелких пенетрирующих мозговых артерий диаметром 40–200 мкм (церебральной микроангиопатией), от которых в первую очередь зависит кровоснабжение глубоких отделов мозга [1, 5, 15, 46].

Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериолосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). У больных, не страдающих артериальной гипертензией, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, наследственными и воспалительными ангиопатиями или другими причинами [1, 2, 50].

Диффузное поражение мелких артерий у больных с ДЭП сопровождается широким спектром изменений в головном мозге, наиболее важными из которых являются: 1) диффузное поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия); 2) множественные лакунарные инфаркты в глубоких отделах мозга; 3) микроинфаркты; 4) микрогеморагии; 5) атрофия коры больших полушарий и гиппокампа [2, 4, 8, 23, 46]. Наличие, степень, профиль нейропсихологических нарушений лишь частично коррелирует с типом, выраженностью и локализацией сосудистых изменений, по данным КТ и МРТ. Как и при рассеянном склерозе, тяжесть когнитивных нарушений при ДЭП лучше коррелирует со степенью церебральной атрофии [4, 10, 21, 41, 46].

## Патогенез поражения головного мозга при ДЭП

Поражение головного мозга при ДЭП характеризуется постепенным накоплением (кумуляцией) ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами в различных сосудистых бассейнах, прежде всего, в зонах кровоснабжения мелких пенетрирующих мозговых артерий и артериол, кровоснабжающих глубокие отделы мозга [12, 22].

Особенностью мелких церебральных сосудов является их тесное взаимодействие с нейронами,

которое во многом опосредовано глиальными клетками, прежде всего, астроцитами. Нейроны, астроциты и сосудистые клетки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перициты) функционально тесно связаны между собой и формируют особые «нейроваскулярные единицы» [19]. Благодаря сопряжению их активности реализуется феномен *функциональной гиперемии*: увеличение перфузии активированного участка мозга. Этот процесс опосредован целым рядом вазоактивных ионов (прежде всего, калия и кальция), метаболическими факторами (прежде всего, оксидом углерода, гипоксией, лактатом, аденозином и особенно оксидом азота), некоторыми нейромедиаторами (глутаматом, дофамином, ацетилхолином) [30].

Деятельность нейроваскулярных единиц может нарушаться уже на ранней стадии ДЭП, что сопровождается функциональным разобщением их основных элементов. Одним из важнейших факторов этого может служить эндотелиальная дисфункция на уровне мелких сосудов, вызывающая снижение их реактивности и, соответственно, дефицит перфузии активных участков мозга. Показано, что артериальная гипертензия, являющаяся одним из основных факторов развития ДЭП, не только изменяет структуру церебральных сосудов, вызывая гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки, способствует развитию атеросклероза крупных сосудов и липогиалиноза мелких сосудов, но и может блокировать феномен функциональной гиперемии [17, 20, 25, 30]. Это, например, может выражаться в том, что при выполнении когнитивных тестов наблюдается менее значительный прирост перфузии в теменной коре и таламусе, что коррелирует с ухудшением их результатов. При этом снижение мозгового кровотока в покое менее постоянно [33]. Дисфункция эндотелия может быть связана с окислительным стрессом, нарушением продукции оксида азота и воспалительными процессами. Дисфункция эндотелия мелких сосудов и нарушение функционирования нейроваскулярных единиц делают невозможным перераспределение перфузии в пользу активно работающих нейронов, приводя к их функциональной инактивации. Кроме того, нарушение функционирования нейроваскулярных единиц и снижение реактивности мелких сосудов могут предопределять малую эффективность традиционных вазоактивных средств при ДЭП [10].

Диффузное поражение мелких дистальных сосудов с развитием их ареактивности, ремоделированием сосудистой стенки, формированием стенозов обедняет гемодинамический резерв и сужает «коридор» допустимых изменений перфузии. В результате даже незначительное падение артериального давления может становиться опасным для мозга и приводить к ишемии в концевых зонах кровоснабжения пенетрирующих артерий или водораздельных зонах на границах двух смежных сосудистых бассейнов. Особенно велика роль гипотензивных эпизодов в развитии диффузного поражения белого вещества, причём их причиной могут быть: неадекватная гипотензивная терапия, снижение сердечного выброса, например, при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма, упорный кашель, хирургические вмешательства, ортостатическая гипотензия вследствие вегетативной недостаточности и т. д. [4, 52].

В результате хронической ишемии или повторных преходящих эпизодов умеренной ишемии в глубоких слоях белого вещества полушарий развиваются так называемые «неполные инфаркты», характеризующиеся демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов и аксональной дисфункцией. Кроме того, в зонах диффузного поражения бело-

го вещества обнаруживают множественные мелкие инфаркты и кисты, расширение периваскулярных пространств, периваскулярный отёк, глиоз и другие изменения. В развитии этих изменений важную роль может играть *нарушение гематоэнцефалического барьера* на уровне мелких сосудов (под влиянием повторяющихся эпизодов гипертензивных кризов или иных факторов), что приводит к вазогенному отёку мозга, трансудации плазменных белков и периваскулярному энцефалолизису, активации микроглии и развитию воспалительных процессов [1, 28]. Гибель структурных элементов белого вещества при недостаточном замещении образовавшихся дефектов астроцитами в тяжёлых случаях приводит к формированию губчатой структуры белого вещества мозга (спонгиозу) [1]. Поражение мелких мозговых сосудов может быть также сопряжено с нарушением клиренса амилоидного белка, ведущим к его накоплению в мозге.

Важными дополнительными факторами повреждения мозга являются: изменение реологии и свёртываемости крови (например, вследствие полицитемии, тромбоцитоза, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии и т. д.), нарушение венозного оттока при стенозе или окклюзии глубоких мозговых вен или правожелудочковой недостаточности, апноэ во сне, вызывающие гипоксемию, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет и метаболический синдром. В результате ослабления и снижения эластичности стенок боковых желудочков возможны вторичные ликвородинамические нарушения, приводящие к расширению желудочковой системы и сдавлению проводящих путей, следующих вблизи стенок боковых желудочков [5, 50].

Поражение крупных сосудов, основной причиной которого является атеросклероз, приводит к развитию более обширных (территориальных) корковых или подкорковых инфарктов и чаще бывает причиной инсультов, чем безынсультной ДЭП. Тем не менее, многоочаговое поражение мозга может быть связано и с микроэмболизацией, источником которой является атеросклеротическая бляшка в крупном сосуде. При множественном атеросклеротическом стенозе крупных артерий возможно развитие прогрессирующего ишемического поражения, прежде всего, в зонах смежного кровообращения (водораздельных зонах), находящихся на границе крупных сосудистых бассейнов. Морфологически в этих зонах могут выявляться ламинарный корковый некроз, неполные инфаркты и другие варианты селективной гибели нейронов (без формирования очагов некроза) с последующим развитием церебральной атрофии.

У части больных с ДЭП с множественными лакунарными инфарктами в глубоких отделах мозга без диффузного поражения белого вещества (лакунарный статус) процесс, вероятно, связан с микроатероматозом начального отдела пенетрирующих артерий, идущих вглубь мозга, или закрытием атеросклеротической бляшкой просвета крупного сосуда в месте отхождения от него пенетрирующей ветви. Иногда ДЭП бывает результатом сочетанного поражения крупных и мелких мозговых артерий, соответственно при нейровизуализационном или патоморфологическом исследовании в этих случаях выявляется комбинация различных типов поражений [10].

Конечным итогом разнообразных сосудистых изменений является повреждение проводящих путей и нейронных кругов, связывающих корковые (прежде всего, лобные) и подкорковые структуры, что приводит к их разобщению и развитию комплекса нейропсихологических, двигательных и вегетативных клинических проявлений [2, 46, 52].

## Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии

Когнитивные нарушения являются ключевым проявлением ДЭП, которые во многом определяют тяжесть состояния больных. Они могут служить важнейшим диагностическим критерием ДЭП и являются, возможно, наилучшим маркером для оценки динамики заболевания. Коррекция когнитивных нарушений у больных ДЭП часто имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациента и его родственников [6, 9, 10, 49].

Когнитивный дефицит по мере прогрессирования ДЭП эволюционирует, что сопровождается качественным изменением его профиля [7, 13]. На ранней стадии ДЭП преобладают умеренные нейродинамические нарушения в виде замедленности, апатичности, снижения работоспособности, ослабления концентрации внимания. Тем не менее, такие пациенты хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учёта времени выполнения. Это соответствует лёгкой степени когнитивных нарушений. При следующей градации тяжести когнитивных нарушений – умеренных когнитивных нарушениях, наряду с нейродинамическими нарушениями, развиваются и регуляторные расстройства (подкорково-лобный когнитивный синдром). В основе регуляторного дефекта лежат нарушения инициации, планирования, поэтапной реализации ментальных действий, вытормаживания неадекватных реакций, переключаемости и контроля за достижением запланированного результата [3, 10]. У пациентов с регуляторным дефицитом нарушается выполнение даже тех нейропсихологических тестов, в которых не вводилось ограничение времени. Нарушение памяти, как правило, бывает умеренным и носит вторичный характер (об этом свидетельствует дефицит свободного воспроизведения при относительно сохранном узнавании и эффективности опосредующих приёмов). Тем не менее, указанный когнитивный дефицит может способствовать снижению качества жизни больных. В основе развития данного типа когнитивного дефицита лежит нарушение функции фронтостриарных кругов. Когнитивный дефицит данного типа нередко сопровождается депрессией, в основе которой может лежать разобщение подкорковых образований, лимбических структур и лобной коры [16, 32, 36, 52].

Дальнейшее прогрессирование когнитивного дефекта при ДЭП сопряжено с развитием деменции. Для деменции, наряду с выраженными нейродинамическими и регуляторными нарушениями, которые остаются ядром когнитивного дефицита, отмечаются также операциональные нарушения, проявляющиеся в тестах на память, речь, праксис, мышление. В отличие от больных с умеренной выраженностью когнитивного дефицита, предоставление пациенту подсказок или алгоритма действий значительно в меньшей степени улучшает выполнение нейропсихологических тестов. Таким образом, если на более ранних стадиях заболевания доминируют проявления дисфункции подкорково-лобных систем, то по мере прогрессирования ДЭП происходит «кортикализация» когнитивного дефекта, в основе которой может лежать дальнейшее распространение патологического процесса, например, за счёт развития корковых микроинфарктов, вторичной церебральной атрофии либо присоединения альцгеймеровских изменений [4, 13, 15, 32].

Помимо когнитивных нарушений, к частым проявлениям, ограничивающим жизнедеятельность пациента с ДЭП, относятся нарушения равновесия и ходьбы, псевдобульбарные, аффективные нарушения, нейрогенные нарушения мочеиспускания [12].

## Основные подходы к терапии ДЭП

Отсутствие общепринятых критериев диагностики и научно обоснованной методологии клинических испытаний, учитывающей клиническую специфику ДЭП, сдерживает проведение масштабных контролируемых клинических исследований. Поэтому доказательная база лечебных средств, рекомендуемых при ДЭП, крайне ограничена. Вместе с тем, очевидно, что лечение ДЭП должно проводиться комплексно и включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, уменьшению аффективных расстройств, коррекции других клинических проявлений заболевания.

### **Коррекция факторов риска цереброваскулярного заболевания**

Наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания, особенно на раннем этапе его развития, является воздействие на сосудистые факторы риска, прежде всего, правильная гипотензивная терапия. В ряде исследований, как например, в исследовании PROGRESS показано, что у больных с цереброваскулярным заболеванием гипотензивная терапия может замедлять развитие деменции и предупреждать расширение диффузного поражения белого вещества [27, 31, 35, 38, 42]. Вместе с тем, коррекция артериальной гипертензии бывает довольно сложна в виду того, что больным, начиная с определённого этапа, угрожает не только гипертензия, но и гипотензивные эпизоды, связанные в т. ч. и с приёмом антигипертензивных средств.

Нестабильность артериального давления в течение суток, отсутствие ночного снижения артериального давления, неблагоприятно сказывающиеся на состоянии мозгового кровообращения, могут быть и следствием самого заболевания, вызывающего дисфункцию центральных вегетативных структур. Поэтому, если в начальный период артериальной гипертензии основная задача состоит в нормализации артериального давления, предупреждающей повреждение сосудов, то с развитием симптоматики ДЭП и появлением обширного диффузного поражения белого вещества (по данным КТ или МРТ) более важной становится задача стабилизации артериального давления, возможно на несколько повышенном уровне, обеспечивающим оптимальную перфузию мозга в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровообращения [5, 12].

Для коррекции артериальной гипертензии следует выбирать препараты длительного действия, относящиеся к ингибиторам АПФ, блокаторам ангиотензиновых рецепторов, антагонистам кальция, а также диуретики. Важно ещё раз подчеркнуть, что при проведении гипотензивной терапии нужно избегать чрезмерного снижения артериального давления, особенно у пожилых больных с обширным поражением белого вещества или двусторонними стенозами магистральных артерий головы. В подборе гипотензивной терапии помогает суточный мониторинг артериального давления.

Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий) и предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Способность статинов, чаще всего используемых для коррекции гиперлипидемии, улучшать функцию эндотелия и реактивность мелких сосудов, препятствовать воспалительным изменениям, отложению амилоида в веществе мозга, нарушению гематоэнцефалического барьера, делает эту группу препа-

ратов исключительно перспективной для лечения ДЭП и требует широкомасштабных исследований их эффективности по данному показанию. В недавних исследованиях показана способность статинов не только снижать риск повторного инсульта, но и тормозить прогрессирование диффузного поражения белого вещества [39].

Назначение статинов показано прежде всего при высоком исходном уровне липидов (если концентрация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови превышает 3,36 ммоль/л или 130 мг%), однако при наличии атеросклеротических бляшек в экстра- или интракраниальных мозговых сосудах или ИБС лечение показано, если уровень ЛПНП превышает 2,6 ммоль/л (100 мг%), а у пациентов с высоким риском кардио- и цереброваскулярных поражений (например, при сочетании сахарного диабета или метаболического синдрома с ИБС) – если уровень ЛПНП превышает 70 мг% [12].

Важное значение также имеют адекватная коррекция сахарного диабета, метаболического синдрома, отказ от курения и поддержание адекватной физической активности. При высоком уровне гомоцистеина показано назначение фолиевой кислоты (2–3 мг/сут), витаминов В<sub>6</sub> (20–30 мг/сут) и В<sub>12</sub> (200 мкг/сут), однако до сих пор в контролируемых исследованиях не удалось доказать способность этой меры предупреждать новые цереброваскулярные эпизоды или прогрессирование когнитивного дефицита.

### **Предупреждение повторных ишемических эпизодов**

Помимо адекватной коррекции сосудистых факторов риска, предупреждению повторных ишемических эпизодов может способствовать длительный приём антиагрегантов (например, аспирина в дозе 50–100 мг/сут). Назначение антиагрегантов целесообразно у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, имеющих выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы или сосудистые очаги при КТ или МРТ. При наличии обширного лейкоареоза и микрогеморрагий на МРТ применение высоких доз антиагрегантов и антикоагулянтов связано с высоким риском кровоизлияний. Вместе с тем, необходимо отметить отсутствие доказательств способности антиагрегантов сдерживать нарастание когнитивных нарушений у больных сосудистой деменцией [22]. У больных с выраженным стенозом сонных артерий и умеренным когнитивным расстройством улучшению нейропсихологического статуса может способствовать каротидная эндартерэктомия, но у лиц с уже развившейся деменцией от оперативного вмешательства, по-видимому, следует воздерживаться [10].

### **Улучшение перфузии головного мозга**

Несмотря на широкую популярность так называемых «вазоактивных средств», их роль в лечении ДЭП окончательно не определена. Их способность в долгосрочном плане улучшать перфузию мозга и прогноз заболевания не доказана. Ослабление реактивности поражённых мелких сосудов может быть серьёзным препятствием на пути их лечебного эффекта. Важнейшей мерой, направленной на улучшение перфузии мозга, является коррекция сердечной недостаточности. Как одну из наиболее перспективных мишеней для терапевтического воздействия при ДЭП можно рассматривать эндотелиальную дисфункцию, нарушающую функционирование нейроваскулярной единицы. На настоящий момент показано, что статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (например, периндоприл), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, а также некоторые

холиномиметики (в частности, галантамин) способны повышать реактивность мелких сосудов и улучшать перфузию мозга, однако имеет ли этот эффект клиническое значение, остаётся неясным [17, 22, 55]. Антиоксиданты, которые блокируют действие свободных радикалов, образуемых вследствие ишемии, потенциально также могут увеличивать функциональную гиперемию, способствуя сопряжению нейронов и сосудов, однако этот эффект не доказан ни в эксперименте, ни в клинике [25]. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови и улучшение венозного оттока, однако до сих пор отсутствуют убедительные данные, подтверждающие эффективность препаратов, улучшающих реологию крови (таких как, например, пентоксифиллин).

### Нейропротективная терапия

Перспективы нейропротективной терапии при ДЭП, как и при ишемическом инсульте, в первую очередь связаны с блокированием этапов ишемического каскада, основными из которых являются окислительный стресс, токсическое действие возбуждающих аминокислот (в первую очередь глутамата), повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция и запускаяемая им цепь молекулярных процессов, ведущих к гибели клеток. К сожалению, на сегодняшний день эффективность средств, противодействующих к окислительному стрессу или токсическому влиянию возбуждающих аминокислот при хронических прогрессирующих цереброваскулярных заболеваниях, убедительно не подтверждена.

Перспективным представляется использование нимодипина – производного 1,4-дигидропиридина, который, обладая, в отличие от многих других антагонистов кальция, высокой липофильностью, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Его основное действие – снижение числа открытых кальциевых каналов в клеточных мембранах, что ограничивает приток кальция внутрь клетки [25, 34]. В настоящее время нимодипин применяют главным образом в остром периоде субарахноидального кровоизлияния, поскольку в контролируемых исследованиях чётко доказано его способность снижать частоту неврологических осложнений, связанных с вторичным ангиоспазмом [54]. В ряде клинических исследований показано, что нимодипин способен оказывать более или менее долгосрочное позитивное влияние на состояние когнитивных функций при сосудистой деменции [44, 51]. Так, К.Н. Sze и соавт. [53] в простом слепом рандомизированном исследовании показали, что нимодипин в дозе 90 мг/сут, назначаемый с 7–14 дня после ишемического инсульта в течение 12 недель, улучшал оценку когнитивных функций (по Краткой шкале психического статуса) [53]. В 6-месячном плацебо-контролируемом Скандинавском исследовании, оценивавшем эффективность нимодипина у пациентов с мультиинфарктной деменцией, при общем отрицательном результате L. Pantoni и соавт. [43] было показано, что только у пациентов с подкорковой формой сосудистой деменции (т. е. фактически при состоянии, обозначаемом в нашей стране как ДЭП) у пациентов отмечался благоприятный результат [43]. Эти данные послужили основой для инициации наиболее крупного на сегодняшний день 1-го-дичного плацебо-контролируемого исследования влияния нимодипина на когнитивные функции, в которое были включены 230 пациентов только с подкорковой формой сосудистой деменции. Хотя различие по основному показателю – количеству пациентов, ухудшившихся по гериатрической шкале

Sandoz более чем на 5 пунктов, было в пользу нимодипина (ухудшение отмечено у 13,8 % пациентов на нимодипине и 23,6 % пациентов на плацебо), оно не достигло уровня достоверности из-за широкого разброса показателей [45]. Вместе с тем, на фоне нимодипина отмечены достоверно более высокие показатели речевой активности и более редкое ухудшение (со снижением на 3 и более пунктов по Краткой шкале исследования психического статуса: 28 % на фоне нимодипина и 51 % на фоне плацебо). Кроме того, на фоне приёма нимодипина процент выхода из исследования был более чем в 2 раза ниже, чем на фоне плацебо, а количество побочных явлений (особенно сердечно-сосудистых и цереброваскулярных) было в 4 раза ниже, чем на фоне плацебо. В основной группе отмечено также более низкое число случаев поведенческих нарушений, требующих применения дополнительных психофармакологических средств [45]. В мета анализе, выполненном по методике Cochrane Library, подтверждено положительное действие нимодипина, назначаемого в дозе 90 мг/сут в течение как минимум 12 недель, на когнитивные функции у больных с сосудистой деменцией, сопровождающееся улучшением по шкале общего клинического впечатления [37]. Безусловно, необходимы дополнительные исследования, оценивающие долгосрочную эффективность препарата у пациентов с различной тяжестью ДЭП.

Механизм действия нимодипина остаётся недостаточно ясным. Наряду с потенциальным нейропротекторным эффектом, препарат может оказывать вазомоторный эффект, ингибируя вход кальция в клетку и тормозя сокращение гладкомышечных клеток стенки сосудов. В эксперименте показано, что особое действие нимодипина оказывает на церебральные артериолы, причём этот эффект более выражен в повреждённых зонах мозга, чем в здоровых [37]. Однако даже при субарахноидальном кровоизлиянии, где чётко доказан благоприятный эффект препарата на тяжесть неврологического дефицита, вызванного вазоспазмом, нет ангиографического подтверждения, что этот эффект объясняется предупреждением или ослаблением спазма артерий. Возможно, нимодипин способен положительно влиять на функционирование нейроваскулярных единиц. В эксперименте показано, что изменение уровня кальция в нейронах и астроцитах – ключевое промежуточное звено нейроваскулярного сопряжения. От скорости нарастания уровня кальция в клетке, может зависеть направленность эффекта нейроваскулярного – вазоконстрикция или вазодилатация [29]. Однако данное предположение нуждается в подтверждении. В недавнем экспериментальном исследовании показано, что нимодипин способен противодействовать нарушению процесса консолидации памяти, вызванному острой гипотензией, причём этот эффект не связан с действием на мозговое кровообращение [18]. Высокая плотность зон связывания нимодипина обнаружена в гиппокампе, хвостатом ядре, церебральной коре, играющих важную роль в регуляции когнитивных функций. Кроме того, нимодипин может модулировать высвобождение ацетилхолина, которое также является кальций-зависимым процессом [24, 34].

Недавнее крупное плацебо-контролируемое 24-недельное исследование эффективности церебролизина у больных сосудистой деменцией продемонстрировало клинически значимое улучшение как когнитивных, так и функциональных показателей, однако остаётся неясным, в какой мере данные результаты применимы к пациентам с ДЭП и объясняются ли они нейротрофическим действием препарата, обнаруженным в эксперименте [48].

### Коррекция аффективных нарушений

Аффективные нарушения, в первую очередь депрессия, не только оказывают негативное влияние на субъективное состояние пациентов и качество жизни, но также усугубляют когнитивный дефицит и служат одним из предикторов развития деменции. Препаратами выбора при лечении сосудистой депрессии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), при этом следует учитывать относительную резистентность сосудистой деменции к антидепрессантам и возможность некоторых препаратов СИОЗСН (например, венлафаксина) повышать артериальное давление. По мнению G. Alexopoulos [16], предложение в свое время концепцию «сосудистой депрессии», аффективные нарушения, сцепленные с умеренным когнитивным дефектом лобного типа и относительно резистентные к традиционным антидепрессантам, могут лучше корректироваться агонистами D3-дофаминовых рецепторов, однако это предположение остаётся недосказанным. При апатико-абулическом синдроме возможно применение ингибиторов холинэстеразы или дофаминомиметических средств [12].

### Коррекция когнитивных нарушений

Для улучшения когнитивных функций в клинической практике применяют большое количество препаратов с различным механизмом действия. Вслед за пирацетамом – одним из первых препаратов, который стал применяться для улучшения когнитивных функций, подобные средства часто называют ноотропами. Ноотропные препараты можно условно разделить на 4 основные группы [15]: 1) препараты, воздействующие на определённые нейротрансмиттерные системы; 2) препараты с нейротрофическим действием; 3) препараты с нейрометаболическим действием; 4) препараты с вазоактивным действием.

**1. Средства, воздействующие на специфические нейромедиаторные системы.** К данной груп-

пе принадлежат препараты, действующие на чётко определённые нейрохимические системы в мозге. Эффективность препаратов, относящихся именно к этой группе, в последнее десятилетие наиболее убедительно доказана в контролируемых исследованиях у больных с различной степенью тяжести когнитивных нарушений. Улучшение когнитивных функций возможно при применении средств, усиливающих активность холинергических, норадренергических, дофаминергических систем, а также средств, блокирующих глутаматные рецепторы.

Из холиномиметических средств наиболее эффективны ингибиторы холинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил). Эффективность ингибиторов холинэстеразы показана при наиболее частых нозологических формах деменции: болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона с деменцией. Тем не менее, у больных с сосудистой деменцией, несмотря на несомненное уменьшение когнитивного дефицита, особенно регуляторного характера, применение ингибиторов холинэстеразы часто не позволяет добиться существенного улучшения повседневной активности пациентов, за исключением случаев смешанной деменции, когда к сосудистому процессу присоединяется альцгеймеровская дегенерация [21, 40, 41]. При сосудистой деменции в крупных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирован также положительный эффект мемантина, являющегося неконкурентным антагонистом глутаматных рецепторов NMDA типа. Но, как и в случае с ингибиторами холинэстеразы, при применении мемантина в целом по группе не удаётся добиться значительного улучшения повседневной активности, которая, в отличие от ситуации при болезни Альцгеймера, зависит не только от когнитивного дефекта, но также от двигательных и иных расстройств [6]. Как ингибиторы холинэстеразы, так и мемантин обладают нейропротекторным потенциалом, клиническая значимость которого остаётся неясной. Кроме того, ингибиторы холинэстеразы могут улучшать перфузию мозга, особенно лобных долей, которая находится под

#### Информация о препарате

#### НИМОТОП® (Nimotop®)

##### Нимодипин

р-р для инфузий, флакон 50 мл содержит 10 мг нимодипина;  
таблетки 30 мг, покрытые плёночной оболочкой

#### ПОКАЗАНИЯ

Раствор для инфузии: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы.

Таблетки: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы (после проведения внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп). Выраженные нарушения мозговых функций у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость).

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Раствор для инфузии. В виду серьёзности показаний единственным абсолютным противопоказанием является индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. Таблетки. Тяжёлые нарушения функции печени (в т. ч. цирроз), тяжёлая артериальная гипотензия, беременность, период лактации, а также индивидуальная непереносимость. Нимодипин противопоказан пациентам, получающим противоэpileптические препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин).

**С осторожностью** (раствор для инфузий): при выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, ишемии миокарда, выраженной сердечной недостаточности, повышении внутричерепного давления, генерализованном отёке головного мозга, печёночной и почечной недостаточ-

ности, тяжёлой сердечной недостаточности, тяжёлой печёночной недостаточности, артериальной гипотензии лёгкой и средней степени, инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью, черепно-мозговой гипертензии, генерализованном отёке тканей головного мозга.

**С осторожностью** (таблетки): при артериальной гипотензии, у пожилых пациентов с сочетанной патологией с тяжёлыми нарушениями функции почек.

Наиболее часто встречающиеся побочные явления: при внутривенном введении – гипотензия; при приёме внутрь – головная боль, тошнота и другие диспепсические явления.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенная инфузия: в начале терапии в течение 2 часов по 1 мг нимодипина в час, приблизительно 15 мкг/кг/час. При хорошей переносимости через 2 часа дозу увеличивают до 2 мг нимодипина в час (приблизительно 30 мкг/кг/час). Начальная доза для пациентов с массой тела значительно ниже 70 кг или лабильным артериальным давлением – 0,5 мг нимодипина в час. Таблетки: при субарахноидальном кровоизлиянии, вызванном разрывом аневризмы, после 5–14 дней внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп по 2 таблетки 6 раз в сутки. При нарушениях мозговых функций у пациентов пожилого возраста – по 1 таблетке 3 раза в сутки.

**Разделы:** Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



# Нимотоп®

## СТАНДАРТ СОХРАНЕНИЯ ПЛНОЦЕННОЙ ЖИЗНИ



### ВЫБОР ПРИ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ

- Высокоселективный блокатор кальциевых каналов центрального действия<sup>1</sup>
- Профилактика вазоспазма и улучшение клинического исхода при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии<sup>1,2</sup>

### ВЫБОР ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

- Уникальное сочетание вазоактивных и нейропротекторных свойств<sup>1</sup>
- Благоприятное воздействие при расстройствах памяти и концентрации внимания<sup>3</sup>

## ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ НЕЙРОНОВ

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Нимотоп®.** Международное непатентованное название: нимодипин. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Один флакон с 50 мл инфузионного раствора содержит 10 мг нимодипина, 1 таблетка Нимотопа содержит 30 мг нимодипина. **Показания.** Раствор для инфузий: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы. Таблетки: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния (после проведения внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп). Выраженные нарушения мозговых функций у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость). **Противопоказания.** Раствор для инфузий: индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. Таблетки: тяжелые нарушения функции печени (в т.ч. цирроз), беременность, период лактации, индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. Нимодипин противопоказан пациентам, получающим рифампицин и противозачаточные препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин). **С осторожностью** (раствор для инфузий): при выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, ишемии миокарда, выраженной сердечной недостаточности, повышении внутричерепного давления, генерализованном отеке головного мозга, печеночной и почечной недостаточности. Препарат содержит 23,7 % этанола (необходимо учитывать при назначении страдающим алкоголизмом с ухудшением метаболизма алкоголя, беременным и кормящим женщинам, пациентам с заболеваниями печени, эпилепсией). **С осторожностью** (таблетки): при артериальной гипотензии, у пожилых пациентов с сочетанной патологией с тяжелыми нарушениями функции почек. **Способ применения и дозы.** Внутривенная инфузия: в начале терапии в течение 2 часов по 1 мг нимодипина в час, приблизительно 15 мкг/кг/час. При хорошей переносимости через 2 часа дозу увеличивают до 2 мг нимодипина в час (приблизительно 30 мкг/кг/час). Начальная доза для пациентов с весом значительно ниже 70 кг или лабильным артериальным давлением – 0,5 мг нимодипина в час. Таблетки: при субарахноидальном кровоизлиянии, вызванном разрывом аневризмы, после 5-14 дней внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп по 2 таблетки 6 раз в сутки в течение 7 дней. При нарушениях мозговых функций у пациентов пожилого возраста – по 1 таблетке 3 раза в сутки. **Побочное действие:** снижение артериального давления, особенно при повышенных исходных значениях, ощущение «приливов» к коже лица, жара, сердцебиение, тахикардия, периферические отеки, брадикардия. Раствор для инфузий – актуальная версия инструкции от 14.03.2008. таблетки – актуальная версия инструкции от 27.03.2008. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нимотоп®. 2. Weyer GW, et al. Evidence-based cerebral vasospasm management. Neurosurg Focus 21(3):E8, 2006. 3. Lopez-Arrieta, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3.

107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. БЦ «Буревестник»  
Тел.: (495) 231 1200, факс: (495) 231 1202  
www.bayerscheringpharma.ru

ЗАО «БАЙЕР»

L.RU.SM.04.2010.0008

контролем холинергических систем. При ДЭП возможно также применение предшественников ацетилхолина (цитиколина, холина альфосцерата), которые можно применять отдельно или в комбинации с другими препаратами, например, с ингибиторами холинэстеразы и/или мемантином [6].

В ряде исследований отмечено, что в основе когнитивной дисфункции, а частично и аффективных нарушений, при цереброваскулярной патологии может лежать дисфункция катехоламинергических систем [24]. При сосудистой деменции снижается захват 18F-флуородопы и численность зон пресинаптического захвата дофамина в хвостатом ядре, тогда как численность D2-рецепторов существенно не меняется [24]. Со снижением активности дофаминергических систем мозга особенно тесно связаны снижение активности и концентрации внимания и другие проявления лобной дисфункции, сопровождающиеся вторичным расстройством памяти. В последнее десятилетие в зарубежных исследованиях показана эффективность ряда препаратов, усиливающих дофаминергическую и норадренергическую передачу, при нарушениях внимания и регуляторных функций, постинсультной афазии, посттравматических когнитивных нарушениях. В нашей стране проведены несколько открытых исследований эффективности агониста дофаминовых рецепторов с норадреномиметическим действием прибедаила у больных с ДЭП, продемонстрировавших его положительное влияние на умеренный когнитивный дефицит преимущественно дизрегуляторного типа [7].

## 2. Средства нейрометаболического действия.

Данная группа включает большое число средств, первично воздействующих на те или иные аспекты метаболизма нейронов. Наиболее изученным препаратом данной группы является пирацетам, точный механизм действия которого, однако, остаётся неясным. Согласно экспериментальным данным, пирацетам стимулирует обменные процессы в головном мозге, способствуя утилизации глюкозы и повышая устойчивость мозговой ткани к гипоксии, усиливает глутаматергическую и холинергическую передачу и модулирует активность ионных каналов. В контролируемых исследованиях препарат оказывал умеренное действие на когнитивные нарушения различной этиологии, уменьшал выраженность постинсультной афазии, однако в длительном одногруппном исследовании у больных с умеренным когнитивным расстройством положительный эффект препарата продемонстрировать не удалось.

Стандартизированный экстракт из листьев растения *Ginkgo biloba*, согласно нескольким контролируемым исследованиям, вызывает умеренное улучшение когнитивных функций у больных с лёгкой степенью болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. В некоторых исследованиях показан благоприятный эффект препарата *Ginkgo biloba* и у больных с преддементной стадией когнитивных нарушений. Наиболее крупное на сегодняшний день многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, проверявшее способность *Ginkgo biloba* предупреждать развитие деменции у пожилых лиц и включавшее более 2 500 лиц старше 75 лет, соответствующих возрастной норме, и около 500 лиц с умеренным когнитивным расстройством, показало, что длительный приём экстракта *Ginkgo biloba* в дозе 240 мг/сут не предупреждает когнитивного снижения и не приводит к снижению риска деменции и болезни Альцгеймера. Тем не менее, отмечено некоторое снижение риска сосудистой деменции, особенно у лиц с исходной возрастной нормой, которое, хотя и не достигло уровня статистической достоверности, но оказалось близким к нему [26]. В целом, эффективность

препарата нуждается в дополнительном исследовании. У больных с ДЭП возможно также применение актовегина, который за счёт активации переносчиков глюкозы может улучшать энергетический метаболизм нейронов, оказывая антигипоксический эффект [14]. Наиболее целесообразно применять данный препарат со средствами, воздействующими на нейромедиаторные системы.

**3. Средства нейротрофического действия** включают пептидергические препараты (например, церебролизин и кортексин), получаемые путём гидролиза головного мозга животных и содержащие комплекс низкомолекулярных пептидов, которые, согласно экспериментальным данным, оказывают тканеспецифическое действие на клетки головного мозга и способны стимулировать репаративные процессы в нервной системе. В контролируемых исследованиях показан умеренный положительный эффект церебролизина на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. В небольшом контролируемом исследовании показан кратковременный положительный эффект кортексина у больных с ДЭП с умеренным когнитивным расстройством и лёгкой деменцией, однако клиническая значимость и стойкость эффекта нуждаются в уточнении [5, 48].

**4. Средства с вазоактивным действием** включают производные алколоидов спорыньи (дигидроэргокриптин, дигидроэрготоксин, нисерголин), производные барвинка (винпоцетин, винкамин) и некоторые другие препараты. Доказательства клинической эффективности данной группы ограничены. Механизм возможного положительного действия этих препаратов на когнитивные функции может быть связан не столько с вазоактивным, сколько с нейрометаболическим или нейромедиаторным действием.

## Коррекция других клинических проявлений ДЭП

При лобной дисбазии, особенно с нарушением инициации ходьбы и застываниями, эффективна лечебная гимнастика с коррекцией шага и снижением риска падений, иногда полезны препараты амандина, леводопы, ингибиторов МАО типа В. При насильственном смехе и плаче применяют антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), препараты леводопы. При вестибулярной дисфункции показана гимнастика, тренирующая вестибулярный аппарат и способность поддерживать равновесие, в сочетании с медикаментозными средствами, например, циннаризином, бетастигмином, никотиновой кислотой. При нарушении сна препараты выбора – агонисты бензодиазепиновых рецепторов (например, золпидем), гидроксизин или малые дозы trazodone. При гиперактивном мочевом пузыре предпочтительнее использовать препараты тропия, плохо проникающего через гематоэнцефалический барьер и не блокирующего холинергические системы мозга [12].

## Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997; 287.
2. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. 1999; 4: 4–11.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2004; 10: 573–576.
4. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дисс. канд. мед. наук. М.: 1996.
5. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. 2007; 8: 72–79.

6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009; 250.
7. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты // *Consilium medicum*. 2006; 2: 106–110.
8. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. Достижения в нейрогериатрии / Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА. 1995; 189–228.
9. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством // *Российский медицинский журнал*. 2006; 3: 25–28.
10. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *Consilium medicum*. 2007; 8: 47–53.
11. Шмидт Е.В. (ред.). Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975; 663.
12. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008; 6-е изд.: 1080.
13. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогериатрии. В кн.: Достижения в нейрогериатрии. М.: 1995; 9–27.
14. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М.: 2000; 32.
15. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // *Неврологический журнал*. 2001; 3: 10–18.
16. Alexopoulos G. The depression-executive dysfunction syndrome of late life // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2001; 9: 22–29.
17. Baor K.J., Boettger M.K., Seidler N. et al. Influence of Galantamine on Vasomotor Reactivity in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Due to Cerebral Microangiopathy // *Stroke*. 2007; 38: 3186–3192.
18. Bekker A., Haile M., Li Y. et al. Nimodipine Prevents Memory Impairment Caused by Nitroglycerin-Induced Hypotension in Adult Mice // *Anesth. Analg.* 2009; 109: 1943–1948.
19. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction // *Neurology* 2007; 68: 1730–1732.
20. Birns J., Jarosz J., Markus H.S. et al. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. doi: 10.1136/jnnp.2009.174607.
21. Bohnen N.I., Mueller M.L., Kuwabara H. et al. Age-associated leukoaraiosis and cortical cholinergic deafferentation // *Neurology*. 2009; 72: 1411–1416.
22. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment / In T.Erkinjuntti, S.Gauthier (eds). *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz, 2002; 9–26.
23. Cordonnier C., van der Flier W.M., Sluimer J.D. et al. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting // *Neurology*. 2006; 66: 1356–1360.
24. Court J.A., Perry E.K., Kalaria R.N. *Neurotransmitter changes in vascular dementia* / J. O'Brien et al. *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia*. London. Martin Dunitz, 2004; 133–152.
25. De Jong G.I., Traber J., Luiten PGM. Formation of cerebrovascular anomalies in the aging rats is delayed by chronic nimodipine application // *Mech Aging Dev*. 1992; 64: 255–272.
26. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A randomized controlled trial // *JAMA*. 2008; 300: 2253–2262.
27. Dufouil C., Chalmers C., Coskun O., et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy // *Circulation*. 2005; 112: 1644–1650.
28. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // *Neurobiology of Aging*. 2009; 30: 337–352.
29. Fellin T. Communication between neurons and astrocytes // *Journal of neurochemistry*, 2009; 108: 533–544.
30. Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain // *Exp Physiol*. 2007; 92: 641–646.
31. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trial // *Lancet*. 1998; 352: 1347–1351.
32. Galluzzi S., Sheu C.F., Zanetti O. et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2005; 19: 196–203.
33. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. *Stroke and Alzheimer disease* // *J. Appl. Physiol*. 2006; 100: 328–335.
34. Kazda S., Towart R. Nimodipine A new calcium antagonist with preferential cerebrovascular action // *Acta Neurochirurgica*. 1982; 63: 8–15.
35. Knopman D.S. Hypertension and late-life dementia // *Neurology*. 2009; 72: 1716–1717.
36. Loi J., Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests // *Neurology*. 1999; 53: 630–678.
37. López-Arrieta A., Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147.
38. McGuinness B., Todd S., Passmore A., Bullock R. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008; 79: 4–5.
39. Mok V.C., Lam W.W., Fan Y.H. et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion // *J. Neurol*. 2009; 256: 750–757.
40. Moretti R., Torre P., Antonello R. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study // *International journal of clinical practice*. 2004; 58: 346–353.
41. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurology*. 2003; 2: 89–98.
42. Oveisgharan S., Hachinski V. Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia // *Arch. Neurol*. 2010; 67: 187–192.
43. Pantoni L., Bianchi C., Beneke M., Inzitari D., Wallin A., Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia // *J Neurol Sci*. 2000; 175: 116–123.
44. Pantoni L., Carosi M., Amigoni S., et al. A preliminary open trial with nimodipine in patients with cognitive impairment and leukoaraiosis // *Clin Neuroparmacol*. 1996; 19: 497–506.
45. Pantoni L., del Ser T., Soglian A. Efficacy and Safety of Nimodipine in Subcortical Vascular Dementia // *Stroke*. 2005; 36: 619–624.
46. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition // *Curr. opin. Neurol*. 2007; 20: 390–397.
47. Pepine C.J. The Impact of Nitric Oxide in Cardiovascular Medicine: Untapped Potential Utility // *American Journal of Medicine*. 2009; 122: 10–S15.
48. Plosker G.L., Gauthier S. Cerebrolysin. A review of its use in dementia // *Drug Aging*. 2009; 26: 803–915.
49. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment // *Neurology*. 2000; 54: 447–451.
50. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia // *Lancet Neurology*. 2002; 1: 426–436.
51. Rossi R., Inzitari D., Pantoni L., del Ser T. et al. Nimodipine in subcortical vascular dementia trial // *Alzheimer Dis Assoc Dis*. 1999; 13: Suppl 3: S159–S165.
52. Steffens D.C., Taylor W.D., Krishnan K.R.R. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia // *Am.J.Psychiatry*. 2003; 160: 1751–1756.
53. Sze K.H., Sim T.C., Wong E. et al. Effect of nimodipine on memory after cerebral infarction // *Acta Neurol Scand*. 1998; 97: 386–92.
54. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G. et al. Nimodipine and Its Use in Cerebrovascular Disease: Evidence from Recent Preclinical and Controlled Clinical Studies // *Clinical and Experimental Hypertension*. 2008; 30: 744–766.
55. Walters M., Muir S., Shah I. Effect of Perindopril on Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Lacunar Infarction // *Stroke*. 2004; 35: 1899–1902.