

Ефективність Гліатиліну в лікуванні хворих із хронічною недостатністю мозкового кровообігу та метаболічним синдромом

О.О. КОПЧАК¹, к. мед. н.; К.М. ПОЛЄТАЄВА², к. мед. н.; В.О. ХОЛІН²; О.В. ТАРАКАНОВА¹; Н.Ю. БАЧИНСЬКА², д. мед. н.

¹Центральний госпіталь МВС України, Київ;

²ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ/

Резюме

Эффективность Глиатилина в лечении больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения и метаболіческим синдромом

О.О. Копчак, К.М. Полетаева, В.О. Холин, О.В. Тараканова, Н.Ю. Бачинская

В статье рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза и эффективной терапии сосудистых когнитивных расстройств, роль метаболіческого синдрома и отдельных его компонентов в возникновении и прогрессировании данных расстройств, формировании приобретенного когнитивного дефицита. Нейропротекторная терапия является одним из наиболее приоритетных направлений в лечении сосудистых когнитивных расстройств. Приведены результаты исследования оценки эффективности применения ингибитора холинэстеразы – холинотиметика центрального действия – холина альфосцерата (препарат Глиатилин) в лечении умеренных сосудистых когнитивных расстройств. На основании полученных результатов сделан вывод о том, что препарат Глиатилин может быть рекомендован для широкого применения в комплексной терапии когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболіческим синдромом.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные расстройства, ингибиторы холинэстеразы, препарат Глиатилин

Summary

The Efficacy of Gliatilin in Treatment of Patients with Chronic Cerebral Blood Flow Deficiency and Metabolic Syndrome

O.O. Kopychak, K.M. Poletayeva, V.O. Kholin, O.V. Tarakanova, N.Yu. Bachynska

The article covers the issues of etiology, pathogenesis, and efficient therapy of vascular cognitive impairments, as well as the role of metabolic syndrome and its components in development and progression of such impairments and acquired cognitive deficit. The authors present the study results on assessment of the efficacy of choline alfoscerate (Gliatilin), the inhibitor of cholinesterase, which is a cholinomimetic of the central action, in treatment of patients with moderate vascular cognitive impairments. Based on the study results, the authors made the conclusion that Gliatilin could be recommended for broad use in combined therapy of cognitive impairments in patients with dyscirculatory encephalopathy and metabolic syndrome.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, vascular cognitive impairments, inhibitors of cholinesterase, Gliatilin

Судинна деменція є другою за частотою причиною набутого когнітивного дефіциту [23]. Судинні когнітивні розлади (СКР) виникають в результаті поєднання цереброваскулярних факторів та порушення таких когнітивних функцій, як пам'ять, інтелект, праксис, гнозис, мовлення чи увага [22]. Більшість судинних чинників ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, підвищення рівня глюкози плазми крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л) входять до складу метаболічного синдрому (МС) [9]. В численних дослідженнях доведено значну роль МС та його окремих компонентів у виникненні та прогресуванні СКР [13, 16, 25].

Ефективне лікування СКР повинно бути комплексним, здійснюватися диференційовано з урахуванням таких терапевтичних засад: ранній початок терапії; стадійність (застосування різних

препаратів залежно від тяжкості когнітивних порушень); індивідуальний підхід до вибору препарату з урахуванням можливих побічних ефектів та сумісності з іншими лікарськими засобами, які пацієнт отримує з приводу супутньої патології. Терапія СКР має бути послідовною та безперервною, лікар повинен здійснювати регулярний контроль ефективності та переносимості призначених препаратів [15].

Основними завданнями ефективної фармакологічної терапії СКР є вторинна профілактика наростання та зменшення ступеня вираженості існуючих когнітивних порушень [1]. Основні напрями лікування СКР включають:

- 1) вплив на основний патологічний процес: лікування цереброваскулярних захворювань;

- 2) виявлення та корекція судинних факторів ризику: артеріальної гіпертензії (гіпотензивні препарати), гіпер- та дисліпідемії (дієта, статини, фібрати, нікотинова кислота), гіперглікемії (цукрознижуючі препарати), ожиріння (дієта), гіпергомоцистеїнемії (вітаміни B₆, B₁₂, фолієва кислота);
- 3) для попередження ішемічних епізодів виправданим є застосування антиагрегантів або антикоагулянтів;
- 4) лікування супутньої соматичної патології (кардіоваскулярної, серцевої недостатності, депресії);
- 5) застосування препаратів для покращення когнітивних функцій [7, 12, 24].

Нейропротекторна терапія є одним із найбільш пріоритетних напрямів у лікуванні СКР. Для покращення когнітивних функцій застосовується широкий спектр препаратів, які можна розподілити на 4 основні групи:

- препарати, що діють на певні нейротрансмітерні системи;
- препарати з нейротрофічною дією;
- препарати з нейрометаболічною дією;
- препарати з вазоактивною дією [7].

Значну роль в патогенезі СКР відіграють порушення функції нейротрансмітерних систем, зокрема холінергічна недостатність, в основі якої лежить недостатність продукції ацетилхоліну; порушення балансу холінергічних ензимів; втрата холінергічних нейронів [4].

Для подолання холінергічної недостатності широко використовують препарати, що безпосередньо поповнюють дефіцит ацетилхоліну (холіноміметик центральної дії – холіну альфосцерат [Гліатилін], який є прекурсором ацетилхоліну, що має здатність проходити через гематоенцефалічний бар'єр); інгібітори ацетилхолінестерази (донепезил, ривастигмін, галантамін) [4].

Досить перспективним препаратом для лікування СКР є холіну альфосцерат (торгова назва Гліатилін) [10, 17, 20]. Холіну альфосцерат є попередником ацетилхоліну і фосфатидилхоліну. При потрапленні до організму холіну альфосцерату розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат. Холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження, який відіграє ключову роль у формуванні інтегративних когнітивних функцій. Гліцерофосфат, що є попередником фосфатидилхоліну мембран нейронів, виконує таким чином нейропротекторну і мембраностабілізуючу роль. Крім того, доведено, що Гліатилін позитивно впливає на функціональний стан мікроструктур клітин, нормалізує передачу нервових імпульсів, потенціює анаболічні процеси в нейронах [2, 8].

В опублікованому аналізі проведених 13 рандомізованих клінічних досліджень за участі 4054 пацієнтів доведена ефективність Гліатиліну в лікуванні дегенеративної та судинної деменції, гострої цереброваскулярної патології (транзиторної ішемічної атаки – ТІА, інсульту) [20]. Крім того, згідно з даними мета-аналізу ефективність Гліатиліну в лікуванні легкої та помірної судинної та дегенеративної деменції (хвороби Альцгеймера) була аналогічною порівняно з інгібіторами холінестерази; при цьому автори не спостерігали побічних ефектів, притаманних останнім (синкопе, порушення серцевого ритму тощо) [10].

Метою дослідження було оцінити ефективність застосування Гліатиліну в лікуванні помірних СКР у пацієнтів з хронічною недостатністю мозкового кровообігу (ХМК) та МС.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 40 хворих середнього та похилого віку (середній вік – 64,3±6,6 року) з ХПК та МС, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Центрального госпіталю Міністерства внутрішніх справ України. У всіх пацієнтів клінічний діагноз формулювався як дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) атеросклеротичної, гіпертонічної, дисметаболическої, частіше – змішаної етіології. Всім пацієнтам проводилося клініко-неврологічне обстеження: загальні лабораторні тести (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідограма), інструментальні (комп'ютерна чи/та магнітно-резонансна томографія [МРТ] головного мозку) дослідження.

З метою оцінки ступеня когнітивних порушень використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination – MMSE), що складається з ряду субтестів, які дозволяють швидко й ефективно оцінити орієнтування за часом та місцем, стан короткочасної та довготривалої пам'яті, функцію мовлення, гнозису, праксису [14]. Сума балів за субтестами складає загальний бал MMSE. Для визначення синдрому помірних когнітивних порушень (ПКП) було використано модифіковані діагностичні критерії [21].

Додатково стан когнітивної функції пацієнтів оцінювали з використанням ряду сучасних нейропсихологічних тестів: методики заучування 10 слів (дослідження процесів запам'ятовування, збереження і відтворення інформації); тесту заучування парних взаємопов'язаних слів (The Paired Associates Learning Test – PALT) (дослідження негайної та відстроченої розпізнавальної пам'яті на вербальні стимули) [19]; таблиць Шульце (визначення темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, об'єму активної уваги пацієнтів); тесту кольорово-словесної взаємодії (the Stroop Color-Word Interference Test/SCWT) (оцінка швидкості обробки інформації та уваги – процесів, які відображають функціонування передньої поясної звивини).

Для оцінки біоелектричної активності головного мозку використовували систему комп'ютерної енцефалографії NeuroCom, яка була розроблена в НТЦ радіоелектронних медичних приладів і технологій «ХАИ-МЕДИКА». На апаратному рівні як реєстратор біопотенціалів використовували 19-канальний ЕЕГ-підсилювач біопотенціалів з монополярною реєстрацією сигналів відведень, мінімальними шумами (0,8 мкВ, р/р) і пригніченням синфазної перешкоди >140 дБ. Під час дослідження обстежені перебували у зручній позі, напівлежачи, щоб звести до мінімуму напруження м'язів. Використовували 19 хлорсрібних електродів, які розташовувалися на голові пацієнта відповідно до міжнародної системи «10–20» з референтним електродом на мочках вух. Заземлюючий електрод ставили на вертексі. Спектральний аналіз ЕЕГ за алгоритмом швидкого перетворення Фур'є проводили в 19 відведеннях. Параметри спектра були розраховані для всього запису з усередненням по 9–10 епохам. Розмір епохи становив 4 секунди. Параметри хвиль визначалися в таких діапазонах частот (Гц): дельта (1,5–3,9), тета (4–7,9), альфа (8–13), бета (14–35). Потужність спектра всередині полоси розраховували шляхом інтегрування щільності потужності спектра за відповідним діапазоном частот. Для оцінки ступеня вираженості змін на ЕЕГ під впливом лікування

показовим є використання спектральних коефіцієнтів – різних варіантів співвідношення швидких і повільних ритмів [5, 11, 18] енцефалограм людини [6].

До і після застосування препарату оцінювали коефіцієнти спектральної потужності – співвідношення різних діапазонів частот: альфа/тета, альфа/дельта, альфа/(тета+дельта), (альфа+бета)/(тета+дельта).

Гліатилін призначали на фоні базисної терапії, що включала гіпотензивні засоби, цукрознижуючі препарати, статини, антиагреганти тощо. Всі хворі отримували Гліатилін по 4 мл внутрішньовенно струменево протягом 9 днів, з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 400 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця. Курс лікування препаратом тривав 6 тижнів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на комп'ютері з використанням пакету статистичного аналізу Microsoft Excel 2003. Достовірність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за коефіцієнтом Стьюдента (t).

Результати та їх обговорення

Під час первинного огляду всі хворі скаржилися на головний біль, запаморочення, шум у вухах, голові, зниження пам'яті, порушення концентрації уваги, зниження настрою, підвищену знервованість, порушення нічного сну, хиткість при ході, слабкість у нижніх кінцівках, оніміння кінцівок. В неврологічному статусі у обстежених спостерігали: ослаблену конвергенцію очних яблук, виражені субкортикальні рефлексії, ознаки пірамідної та екстрапірамідної недостатності, патологічні рефлексії згинальної та розгинальної груп м'язів, координаторні порушення та порушення чутливості. Когнітивний статус у всіх хворих відповідав ПКП за даними MMSE (25,1±0,76).

У переважній більшості пацієнтів на МРТ головного мозку виявляли вогнища ішемії в медіальних відділах скроневих часток, таламусі, мультифокальне ураження в базальних гангліях, білій речовині головного мозку, численні ділянки лейкоареозу перивентрикулярно і в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальної кори, в окремих випадках спостерігали численні та/або поодинокі лакунарні вогнища, які знаходилися в глибоких відділах білої речовини в лобній та скроневій долях.

Електроенцефалограми обстежених пацієнтів у більшості випадків характеризувалися переважанням недостатньо регу-

Таблиця. Результати експериментально-психологічних тестів на фоні проведеної терапії Гліатиліном пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом (M±m)

Тест	До лікування	Після лікування	Достовірність відмінності показників
Методика 10 слів, слова	31,8±5,03	41,7±5,49	p<0,001
PALT (негайна пам'ять), слова	22,7±3,77	28,8±3,35	p<0,001
PALT (відстрочена пам'ять), слова	50,3±7,45	57,7±6,58	p<0,001
SCWT, бали	65,8±10,83	83,5±14,01	p<0,001
Таблиці Шульте, сек	217,8±13,06	195,6±17,14	p<0,001

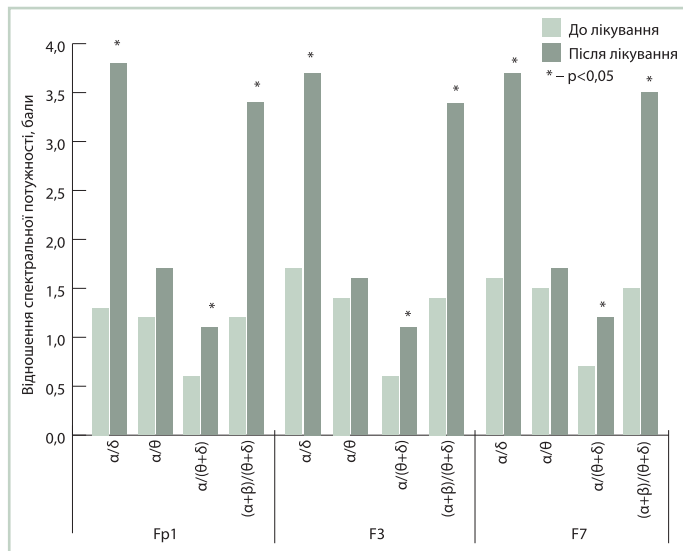


Рис. 1. Зміна коефіцієнтів спектральної потужності ЕЕГ в лобних відведеннях зліва під впливом лікування пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом препаратом Гліатилін

Відведення:

лобні зліва: Fp1, F3, F7;

Примітки (рис. 1–5):

α/δ – відношення спектральної потужності альфа-ритму до спектральної потужності дельта-ритму;

α/θ – відношення спектральної потужності альфа-ритму до спектральної потужності тета-ритму;

$\alpha/(\theta+\delta)$ – відношення спектральної потужності альфа-ритму до суми спектральних потужностей тета- та дельта-ритмів;

$(\alpha+\beta)/(\theta+\delta)$ – відношення суми спектральних потужностей альфа- та бета-ритмів до суми спектральних потужностей тета- та дельта-ритмів.

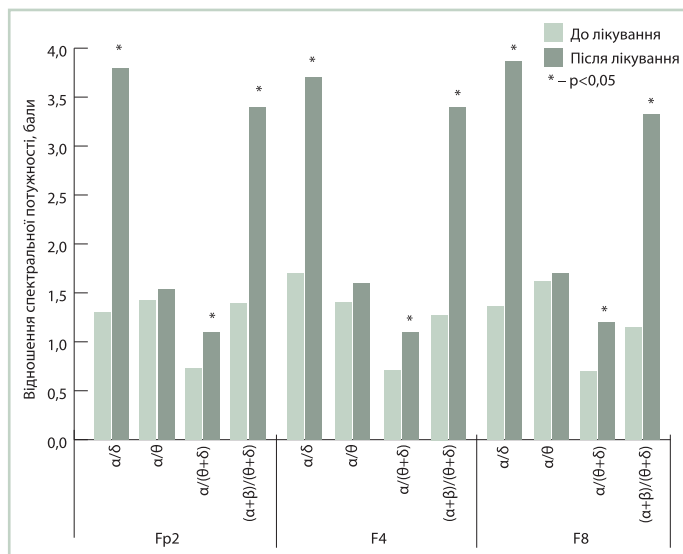


Рис. 2. Зміна коефіцієнтів спектральної потужності ЕЕГ в лобних відведеннях справа під впливом лікування пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом препаратом Гліатилін

Відведення:

лобні справа: Fp2, F4, F8.

лярного альфа-ритму (62,5%) з середнім (35%) або низьким (27,5%) амплітудним рівнем, помірно вираженим бета-ритмом і наявністю нерегулярних повільних хвиль, що не перевищували фонову амплі-

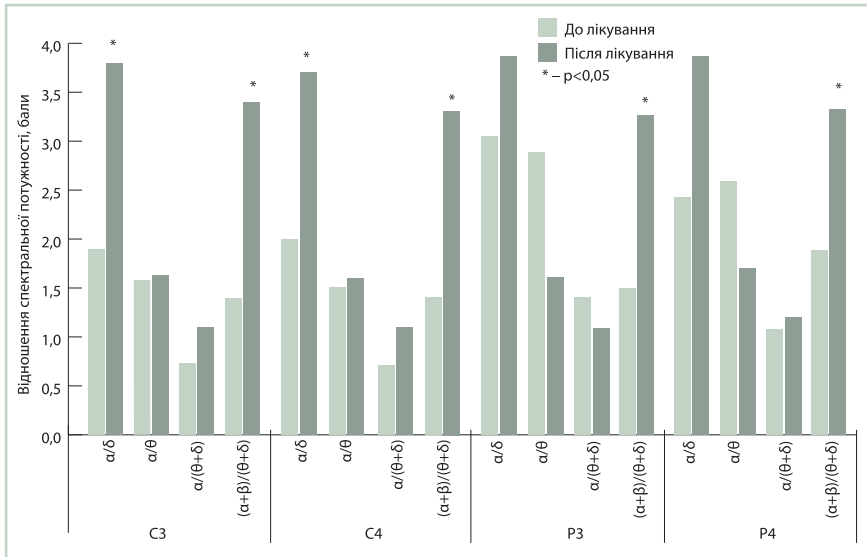


Рис. 3. Зміна коефіцієнтів спектральної потужності EEG в центральних та парієтальних відведеннях під впливом лікування пацієнтів препаратом Гліатилін

Відведення:

центральні: зліва – C3, справа – C4;
парієтальні: зліва – P3, справа – P4.

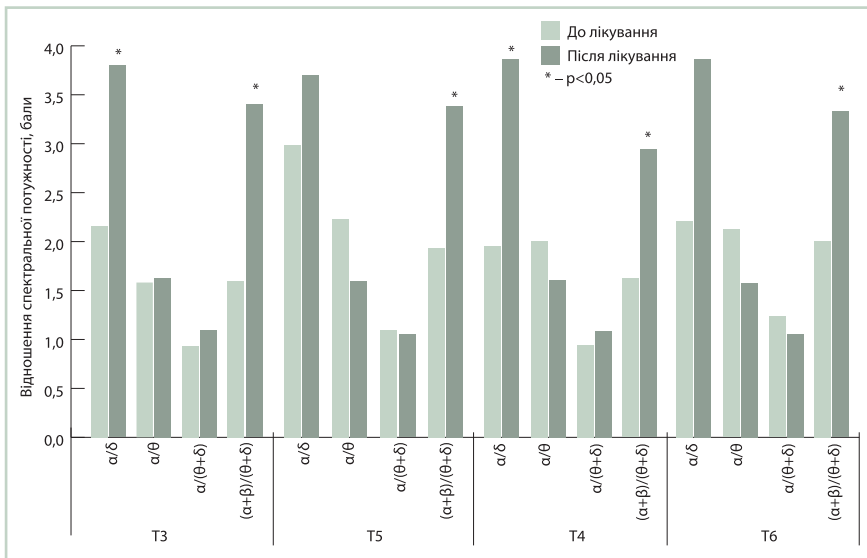


Рис. 4. Зміна коефіцієнтів спектральної потужності EEG в темпоральних відведеннях під впливом лікування пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом препаратом Гліатилін

Відведення:

темпоральні: зліва – T3, T5; справа – T4, T6.

літуди. У частини (10%) пацієнтів відмічалася домінування бета-активності з наявністю помірної кількості повільних (тета- і дельта-) хвиль, що не перевищували рівень фонові амплітуди, і малою вираженістю альфа-активності. Згідно з класифікацією електроенцефалограм людини вираженість змін електроенцефалограм у даних двох групах пацієнтів оцінювалася як помірна (72,5%) [3]. В ряді випадків (27,5%) відмічали переважання патологічних коливань (хвилі тета- і дельта-діапазонів і поліфазних хвиль), ступінь

вираженості змін у таких випадках оцінювалася як значний. У більшості (72,5%) енцефалограм спостерігалися генералізовані спалахи загострених альфа- і поліфазних хвиль, що може бути розцінено як ознаки подразнення діенцефально-стовбурових структур.

Хворі після завершення курсу лікування Гліатиліном відзначали значне зменшення загальної слабкості, покращення пам'яті, сну, зменшення головного болю, запаморочення, шуму у вухах, хиткості при ходьбі. При цьому спостерігали достовірне зростання балу за даними MMSE: з 25,1 до 26,8 балу ($p < 0,001$), що вказувало на зменшення вираженості у них когнітивних розладів та підтверджувалося іншими експериментально-психологічними дослідженнями.

У пацієнтів на фоні терапії Гліатиліном відмічено достовірне покращення показників короткочасної вербальної та семантичної пам'яті за методикою заучування 10 слів порівняно з такими до лікування (з $31,8 \pm 5,03$ до $41,7 \pm 5,49$; $p < 0,001$). Достовірно підвищився об'єм негайної пам'яті та відстроченої пам'яті за методикою the Paired Associates Learning Test (PALT). Також після проведеного лікування у хворих відмічено значне зростання швидкості процесів обробки інформації, уваги ($p < 0,001$) за методикою SCWT; зареєстровано достовірне зростання темпу сенсомоторних реакцій за таблицями Шульце (таблиця).

Після лікування препаратом Гліатилін у більшості пацієнтів спостерігалася покращення при візуальному аналізі електроенцефалограм і спектрів потужності кількісної EEG у вигляді зростання частоти і амплітуди альфа-ритму, формування домінуючого піку потужності альфа-ритму і зменшення вираженості дельта- і тета-ритмів на спектрограмі. У хворих на фоні терапії Гліатиліном спостерігалася достовірне зростання коефіцієнтів спектральної потужності альфа/дельта, альфа/(тета+дельта) та (альфа+бета)/(тета+дельта) в усіх лобних відведеннях (рис. 1, 2).

На фоні лікування Гліатиліном у центральних відведеннях справа та зліва відмічено достовірне збільшення коефіцієнтів спектральної потужності альфа/дельта та (альфа+бета)/(тета+дельта).

Водночас в парієтальних відведеннях зареєстровано достовірне зростання лише коефіцієнту спектральної потужності (альфа+бета)/(тета+дельта) (рис. 3).

Враховуючи отримані результати, в темпоральних відведеннях зареєстровано достовірне зростання коефіцієнтів спектральної потужності альфа/дельта та (альфа+бета)/(тета+дельта) в T3 та T4 відведеннях та збільшення коефіцієнту спектральної потужності (альфа+бета)/(тета+дельта) в T5 та T6 відведеннях (рис. 4).

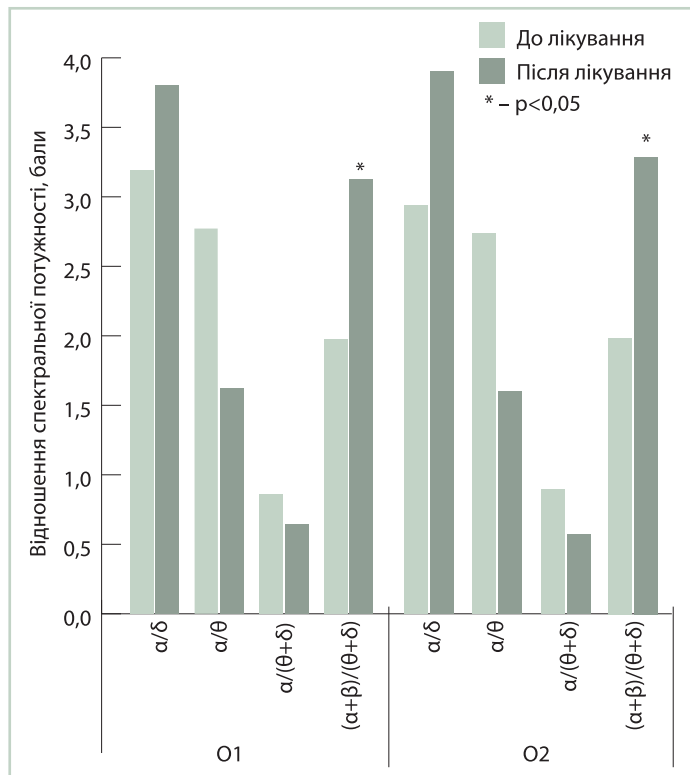


Рис. 5. Зміна коефіцієнтів спектральної потужності ЕЕГ в потиличних відведеннях під впливом лікування пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом препаратом Гліатилін

Відведення:

потилічні: зліва – O1, справа – O2.

В потиличних відведеннях справа та зліва на фоні терапії відмічено достовірне зростання коефіцієнту спектральної потужності (альфа+бета)/(тета+дельта) (рис. 5).

Отже, лікування хворих із використанням Гліатиліну на фоні стандартної терапії позитивно впливало на їх загальний стан: відмічено покращення емоційного фону; достовірно зменшилася вираженість когнітивного дефіциту за даними MMSE, покращилися процеси запам'ятовування, збільшилися обсяг негайної та відстроченої розпізнавальної пам'яті, швидкість обробки та відтворення інформації, рівень розумової працездатності та уваги, темп сенсомоторних реакцій згідно з результатами нейропсихологічного тестування. Під впливом лікування препаратом Гліатилін достовірно збільшувалися коефіцієнти спектральної потужності (альфа+бета)/(тета+дельта) в усіх відведеннях, альфа/тета – в більшості відведень (за винятком P3, P4, T5, T6, O1, O2) і альфа/(тета+дельта) – в ряді відведень (Fp1, F3, F7, Fp2, F4, F8), що свідчить про позитивний вплив курсового застосування препарату Гліатилін на функціональний стан головного мозку.

Препарат переносився добре, на фоні терапії Гліатиліном у пацієнтів не виявлено алергічних реакцій та інших побічних ефектів.

Враховуючи отримані результати, препарат Гліатилін може бути рекомендований для широкого застосування в комплексній терапії помірних СКР у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом.

Література

1. Головкова М.С., Захаров В.В., Лифшиц М.Ю., Яхно Н.Н. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – №9. – С. 20–26.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.
3. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификации электроэнцефалограмм человека. – М.: Наука, 1984. – 80 с.
4. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В., Кашина Е.М. Возможности холинергической терапии больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга // Нервные болезни. – 2006. – №2. – С. 1–3.
5. Карабань И.Н., Луханина Е.П., Карасевич Н.В. и др. Ноотропный препарат нового поколения Энтроп в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона // Укр. неврол. журн. – 2011. – №1. – С. 83–88.
6. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия: перевод с англ. / Под ред. В.А. Пономарева. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 512 с.
7. Левин О.С., Дударова М.А., Усольцева Н.И. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 5–12.
8. Селезнева Н.Д., Кольханов И.В., Герасимов Н.П. и др. Применение глиатиліна для лечения деменций альцгеймеровского типа // Глиатилін. Сборник клинических наблюдений. – М., 2004. – С. 10–21.
9. Alberti K.G.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640–1645.
10. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M. et al. Safety/effectiveness of cholinesterase inhibitors versus the cholinergic precursor choline alfoscerate in adult-onset dementia // G. Gerontol. – 2010. – Vol. 58. – P. 64–68.
11. Baud P., Le Roch K., Sebban C. Quantified EEG and psychometric effects of 3 doses of dexfenfluramine in the young adult // Neurophysiol. Clin. – 1989. – Vol. 19 (3). – P. 241–255.
12. Bernick C., Katz R., Smith N.L. et al. Statins and cognitive function in the elderly. The Cardiovascular Health Study // Neurology. – 2005. – Vol. 65. – P. 1388–1394.
13. Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C. et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older persons // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 2655–2660.
14. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical // J. Psychiatr. Res. – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.
15. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging Therapies for Vascular Dementia and Vascular Cognitive Impairment // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1010.
16. Gatto N.M., Henderson V.W., St John J.A. et al. Metabolic syndrome and cognitive function in healthy middle-aged and older adults without diabetes // Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging Neuropsychol. Cogn. – 2008. – Vol. 15 (5). – P. 627–641.
17. Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Clin. Ther. – 2003. – Vol. 25 (1). – P. 178–193.
18. Muresanu D.F., Alvarez X.A., Moessler H. et al. Persistence of the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG slowing in vascular dementia patients: results of a 3-month extension study // J. Neurol. Sci. – 2010. – Vol. 299 (1–2). – P. 179–183.
19. Parmenter B.A., Denney D.R., Lynch S.G. The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue // Multiple Sclerosis. – 2003. – Vol. 9. – P. 111–118.
20. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // Mechanisms of Ageing and Development. – 2001. – Vol. 122. – P. 2041–2055.
21. Petersen R.S. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // J. Intern. Med. – 2004. – Vol. 256. – P. 183–194.
22. Roman G.C., Sachdev P., Royall D.R. et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia // J. Neurol. Sci. – 2004. – Vol. 226 (1–2). – P. 81–87.
23. Strozzyka D., Dickson D.W., Lipton R.B. et al. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia // Neurobiol. Aging. – 2010. – Vol. 31 (10). – P. 1710–1720.
24. Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 1069–1075.
25. Yaffe K., Weston A.L., Blackwell T., Krueger K.A. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women // Arch. Neurol. – 2009. – Vol. 66 (3). – P. 324–328.