

Значение информационного сервиса для рационального назначения ноотропов в льготном лекарственном обеспечении

Елисеева Е. В.¹, Манеева Е. С.¹, Грибова В. В.², Окунь Д. Б.²

¹ — ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», Россия, Владивосток

² — ФГБОУ науки «Институт автоматики и процессов управления»
Дальневосточного отделения Российской академии наук

Аннотация. Рациональное назначение лекарственных препаратов (ЛП) в льготном лекарственном обеспечении (ЛЛО), включая ноотропы, широко применяемые у пациентов, получающих фармакотерапию по «Программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС), возможно только при наличии современной доказательной информации. *Цель.* Провести информационное наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для актуальных в ЛЛО и амбулаторной практики препаратов с ноотропным действием — церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирacetam; полипептиды коры головного мозга скота; цитиколин и создать авторские рекомендации по применению ноотропов. *Материалы и методы.* Поиск и анализ результатов клинических исследований (КИ), систематических обзоров и мета-анализов проводился в международных базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration с последующим внесением в электронный ресурс «База данных клинических исследований лекарственных средств» для препаратов с ноотропным действием. *Результаты.* Ноотропы обладают положительным действием в отношении улучшения клинического состояния пациентов при тяжелой неврологической патологии. *Заключение.* Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» для использования профессионалами здравоохранения и авторские рекомендации по применению ноотропов могут применяться для рационального назначения ЛП в ЛЛО.

Ключевые слова: льготное лекарственное обеспечение; ОНЛС; база данных клинических исследований; ноотропы
Для цитирования:

Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Грибова В.В., Окунь Д.Б. Значение информационного сервиса для рационального назначения ноотропов в льготном лекарственном обеспечении // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.93-103. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-93-103

The value of information service for the rational use of nootropics in preferential drug provision

Eliseeva EV¹, Maneeva ES¹, Gribova VV², Okun DB²

¹ — Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok

² — Institute of Automation and Control Processes, Russia, Vladivostok

Abstract. The rational prescription of medicines with preferential drugs provision, including nootropics, which are widely used in patients receiving pharmacotherapy under the «Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Drugs», is possible only if modern evidence is available. *Aim.* Conduct information content of the «Database of Clinical Trials of Medicines» for relevant in preferential drugs provision: cerebrolysin there is no international non-proprietary name; piracetam; livestock cortex polypeptides; citicoline and create recommendations on the use of nootropics. *Materials and methods.* Search and analysis of the results of clinical trials, systematic Reviews and meta-analysis was carried out in the international databases PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, followed by entering into the electronic resource «Database of Clinical Trials of Medicines» for nootropics. *Results.* Nootropics have a positive effect mainly on the studied «surrogate» outcomes (improving the clinical condition of patients), without significantly affecting clinical outcomes (reducing the number of adverse outcomes and mortality) in severe neurological pathology. *Conclusion.* Service «Database of Clinical Trials of Drugs» for use by healthcare professionals and recommendations on the use of nootropics can apply for rational drugs prescription in preferential drugs provision.

Keywords: preferential drugs provision; provision of essential drugs; database of clinical trials; nootropics

For citation:

Eliseeva EV, Maneeva ES, Gribova VV, Okun DB. The value of information service for the rational use of nootropics in preferential drug provision. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):93-103. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-93-103

Актуальность

В России на протяжении 15 лет действует «Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС), ранее имевшая название дополнительное лекарственное обеспечение (ДЛО), способствующая социальной поддержке пациентов из числа льготополучателей в части организации бесплатной медикаментозной помощи при тяжёлых хронических заболеваниях. Созданные нормативно-правовые основы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) регламентируют порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов (ЛП) данным пациентам. Лекарственные перечни, содержащие около 400 наименований, практически ежегодно утверждаются соответствующими приложениями распоряжений Правительства РФ [1–3].

Важным компонентом реализации Программы ОНЛС является рациональное назначение ЛП, которое должно проводиться с учётом результатов доказательных клинических исследований (КИ), метаанализа и систематических обзоров. Одной из проблем, возникающей у профессионалов здравоохранения — лечащих врачей, организаторов здравоохранения, специалистов в области лекарственных закупок, является недостаток качественной информации о препаратах, применяемых в ЛЛО, что неблагоприятно сказывается на результатах лечения и степени доверия пациентов к медицинской помощи [4–6].

Ноотропы применяются в комплексной фармакотерапии при широком спектре неврологических заболеваний — состояниях после нарушения мозгового кровообращения и травматических поражениях головного мозга; снижении когнитивных (память, мышление) и поведенческих функций при хронической цереброваскулярной болезни, болезни Альцгеймера и деменциях различного генеза; нарушениях умственного развития в детском возрасте; депрессиях эндогенного происхождения.

Наиболее актуальными, часто назначаемыми ЛП с ноотропным действием из перечня для Программы ОНЛС, являются церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирацетам; полипептиды коры головного мозга скота, а также цитиколин — препарат из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), не входящий в список для ОНЛС [3, 7–14].

Алгоритмы назначения ноотропов, в том числе в ЛЛО, отсутствуют. Распространённой является практика повсеместного применения данных препаратов при возникновении жалоб, сходных с хронической ишемией головного мозга, астенических состояниях, без проведения дополнительных обследований, учёта показаний, противопоказаний, мониторинга эффективности и безопасности, назначение двух—трёх и более ноотропов одновременно, без оценки

их лекарственных взаимодействий и возможности развития полипрагмазии и осложнений, связанных с ней. При этом, зачастую диагностике серьёзной патологии, маскирующейся под этими состояниями — артериальной гипертензии, анемии, а также проявлениям сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических, гематологических, инфекционных, неврологических и других тяжёлых заболеваний не уделяется должного внимания. Нерациональное применение ноотропов способно вызвать серьёзные неблагоприятные реакции (НР): описаны случаи развития психозов, эпилептических приступов, ухудшение коронарного кровообращения после приёма пирацетама; повышение артериального давления на аминалон; ортостатическая гипотензия и коллапс, нарушения ритма сердца и обострение стенокардии на ницерголин; гипертермия с появлением головокружения и аритмии после внутривенного введения церебролизина; лекарственный паркинсонизм и депрессия на циннаризин; геморрагические осложнения на препараты, содержащие экстракты гинкго. Аллергические реакции встречаются практически на все ЛП из группы ноотропов [15–18].

Одним из путей решения проблемы рационального использования ноотропов является своевременное получение специалистами здравоохранения, работающими в льготном сегменте лекарственного обеспечения, достоверной, независимой, доступной информации, структурированной по принципам современной доказательной медицины. Создание и наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств», являющегося инструментом быстрого доступа к подобным ресурсам, позволяет сделать процесс назначения и закупки лекарств для граждан, имеющих право на бесплатную медикаментозную помощь, рациональным [19].

Цель

Провести информационное наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для актуальных в ЛЛО и амбулаторной практики препаратов с ноотропным действием — церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирацетам; полипептиды коры головного мозга скота; цитиколин и создать авторские рекомендации по применению ноотропов.

Задачи

- Осуществить поиск и анализ современной доказательной информации о ЛП из группы ноотропов — церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирацетам; полипептиды коры головного мозга скота; цитиколин в виде КИ, результатов систематических обзоров и метаанализа.

- Внести полученные результаты поиска в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств».
- Представить рекомендации по рациональному назначению вышеуказанных ЛП ноотропного действия пациентам, получающим фармакотерапию в Программе ОНЛС.

Материалы и методы

Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», разработанный сотрудниками Института автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДВО РАН) на основе онтологии с формализацией в области медицинских знаний, на облачной платформе IASPaas (*англ.* Intellectual Applications, Control and Platform as a Service) — <https://iacpaas.dvo.ru/>, представляет собой электронный ресурс для получения информации о результатах КИ, систематических обзоров и результатов метаанализа в соответствии со структурой, представленной следующими разделами [19]:

- «Международное непатентованное наименование ЛП» (МНН) или «Фиксированная комбинация МНН»;
- «Номер протокола клинического исследования или номер публикации»;
- «Область применения»;
- «Нозологии»;
- «Разделы медицины»;
- «Клиническое исследование»;
- «Данные об эффективности»;
- «Цель»;
- «Число пациентов»;
- «Ссылки на протокол исследования»;
- «Лекарственная форма, дозировка, правила приёма»;
- «Схема применения»:
 - МНН лекарственного препарата;
 - категория ЛП в исследовании;
 - лекарственная форма;
 - дозировка;
 - правила приёма;
 - схема назначения;
- «Описание схемы применения»;
- «Критерии проведения КИ»:
 - критерии соответствия;
 - критерии включения;
 - критерии исключения;
- «Описание наблюдаемых эффектов»:
 - клинически значимый эффект;
- «Сборник системных обзоров и результатов метаанализа».

Поиск информации о КИ, результатах систематических обзоров и метаанализа для информационного сервиса «База данных клинических исследований ле-

карственных средств» осуществляется в мировых и российских информационных ресурсах — биомедицинской базе данных Американской национальной медицинской библиотеки MEDLINE, являющейся англоязычной текстовой базой данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (*англ.* National Center for Biotechnological Information, NCBI) — PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>); мировой библиографической базе биомедицинской литературы EMBASE издательства Elsevier (<https://www.elsevier.com/>); библиотеке международной некоммерческой организации, изучающей эффективность технологий здравоохранения «Кокрейновское сотрудничество» — Cochrane Collaboration (<https://www.cochrane.org/>) [20—22].

Результаты

Информация о ЛП ноотропного действия приводится с учётом современных представлений о механизмах действия, результатов КИ, систематических обзоров и метаанализа.

Церебролизин, представляющий собой смесь из низкомолекулярных пептидов и аминокислот головного мозга свиней, согласно исследованиям, способствует росту нервной ткани и выживанию холинергических нейронов, содержит нейротрофический фактор, глиальный и цилиарный трофические факторы. Предполагается, что препарат улучшает неврологические исходы за счёт индукции нейрогенеза через ускорение пролиферации, дифференциации и миграции предшественников нейронов из субвентрикулярной области головного мозга посредством активации универсального внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT, основной составляющей которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и киназы (AKT и mTOR). Данный механизм препятствует апоптозу, усиливает процесс пролиферации и метаболизм клеток. Церебролизин одобрен в 2000 г. в Австрии и Германии [23].

В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) церебролизин показал эффективность относительно улучшения клинической симптоматики по шкале общего клинического впечатления (*англ.* Clinical Global Impression Scale, CGI); шкале инсульта Национального института здоровья США (*англ.* National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS); краткой шкале психического статуса (*англ.* Mini-mental State Examination, MMSE); шкале оценки депрессии Гамильтона (*англ.* Hamilton Depression Scale, HamD) и другим шкалам в острой и восстановительной фазе ишемического инсульта, черепно-мозговой травме (ЧМТ), положительное влияние на когнитивные функции и повседневную активность при деменции и болезни Альцгеймера [8, 23—25].

В систематическом обзоре «Церебролизин при остром ишемическом инсульте» (англ. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke), проведённом научно-образовательным центром доказательной медицины «Кокрейн Россия», оценивалась польза и риск применения церебролизина, добавленного к основному лечению, у 1501 пациента с острым ишемическим инсультом (в первые 48 ч) в шести многоцентровых РКИ. Данные об исходах проанализированы у 1417 человек. Авторы пришли к выводу об отсутствии положительного влияния церебролизина на снижение смертности: в группе, получавших данный препарат, умерло 46 из 714 пациентов, плацебо — 47 из 703 (относительный риск [ОР] 0,91; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,61—1,35) (5 испытаний, 1417 участников, степень доказательств — умеренная) [26].

При изучении безопасности церебролизина обнаружено, что различий по частоте возникновения серьёзных неблагоприятных побочных реакций в обеих группах не выявлено. Однако отмечено достоверное увеличение нефатальных побочных эффектов: в группе церебролизина, они зарегистрированы у 20 из 667, плацебо — 8 из 668 человек (ОР 2,47; 95 % ДИ 1,09—5,58, $p=0,03$; 3 испытания, 1335 участников, степень доказательств — умеренная). Общее количество побочных реакций составило 308 из 667 в группе церебролизина и 307 из 668 — плацебо (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,86—1,09, $p=0,03$) (3 испытания, 1335 участников, степень доказательств — умеренная) [26].

В обзоре «Применение церебролизина при лечении сосудистой деменции» Группой Кохрановского сотрудничества по изучению деменции и улучшению когнитивной функции проведён анализ 6 РКИ церебролизина с целью оценки его эффективности и безопасности у 597 пациентов с диагнозом сосудистой деменции. Обнаружено достоверное положительное влияние препарата на когнитивные способности, оценённые с помощью шкалы MMSE: взвешенное различие средних (англ. weighted mean difference, WMD): 1,10; 95 % ДИ 0,37—1,82; расширенной версии когнитивной подшкалы (англ. Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale, ADAS-Cog+) (WMD: — 4,01; 95 % ДИ: от —5,36 до —2,66). В группе пациентов, получавших церебролизин, доказано клиническое улучшение (ОР 2,71, 95 % ДИ 1,83—4,00). По безопасности церебролизин был сопоставим с плацебо [27].

Фармакодинамика **пирацетама** обусловлена улучшением процесса метаболизма и биоэнергетических реакций в нейронах, увеличением скорости активации синтеза белковых субстанций, что способствует нейропротекции, повышению нейропластичности, уменьшению повреждения мембран нервных клеток, вызванного амилоидом. Кроме того, пирацетам обладает антиагрегационными свойствами, способствует снижению спазмов сосудов без эффектов вазодилатации и влияния на артериальное давление [28].

В систематическом обзоре, проведённом Ricci S, Celani MG, Cantisani TA из Госпиталя Читта-ди-Кастелло (Италия) «Пирацетам при остром ишемическом инсульте» (англ. Piracetam for acute ischaemic stroke) с участием 1002 пациентов в возрасте от 40 до 85 лет убедительных доказательств эффективности пирацетама в лечении острого инсульта не получено. Авторами высказано предположение, что пирацетам ассоциировался со статистически незначимым увеличением ранней смертности в течение одного месяца, что может быть вызвано существенными различиями в степени тяжести инсульта в исследованиях [29].

Метаанализ 19 слепых плацебо-контролируемых исследований «Клиническая эффективность пирацетама при когнитивных нарушениях: метаанализ» (англ. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis) результатов применения пирацетама у пожилых пациентов, страдающих деменцией или когнитивными расстройствами, выполненный по методологии Кокрейновского сотрудничества международной исследовательской группой во главе с Waegemans T из Сектора научных исследований и развития фармацевтической компании UCB SA, Бельгия (англ. Research and Development, UCB SA (Pharma Sector), Belgium) показал убедительную эффективность действия пирацетама, назначаемого в дозе 2,4—4,8 г 2—3 раза в сутки, в отношении коррекции нарушений когнитивной сферы и улучшения параметров шкалы CGI [30].

Систематический обзор исследователей Flicker L, Grimley Evans G из Университета Западной Австралии (англ. University of Western Australia) «Пирацетам при слабоумии и когнитивных нарушениях» (англ. Piracetam for dementia or cognitive impairment), состоявший из 24 РКИ с общим числом пациентов — 11 959 человек, проведён с целью определения клинической эффективности пирацетама по шкале CGI с применением модели фиксированных эффектов в отношении признаков деменции, классифицированной по основным подтипам: сосудистая деменция; болезнь Альцгеймера; смешанная сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера; неклассифицированная деменция; когнитивные нарушения, не соответствующие диагностическим критериям деменции. Обнаружено статистически достоверное улучшение показателей шкалы CGI в группе пирацетама. Несмотря на положительные результаты в доступных данных, не было обнаружено существенных различий между группами лечения и плацебо для функций познания (непосредственная память, визуально-пространственное исследование, мини-анализ психического статуса, задержка памяти или речи), зависимости от посторонней помощи и депрессии [31].

Цитиколин, производное холина и цитидина, обладает свойствами ноотропа и психостимулятора. Считается, что механизм его действия заключается в осуществлении роли посредника в биосинтезе фос-

фатидилхолина, важнейшего компонента мембраны нервной клетки, которая разрушается воздействием жирных кислот и свободных радикалов во время ишемии головного мозга, а также стимуляции производства глутатиона, способствующего удалению свободных радикалов и снижению уровня арахидоновой кислоты, который повышается после ишемического инсульта. Цитиколин выпускается более чем в 20 странах мира, начиная с 1998 г. [32, 33].

Исследовательская группа кафедры неврологии Университетской Больницы г. Жирона, Испания (*исп.* Departamento de neurología, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, Spain) под руководством профессора *Dávalos A* при поддержке фармацевтической компании Grupo Ferrer SA провела оценку эффективности перорального применения цитиколина у пациентов с острым ишемическим инсультом средней и тяжёлой степени «Пероральный приём цитиколина при ишемическом инсульте: обобщённый анализ индивидуальных данных пациентов, полученных в клинических исследованиях» (*англ.* Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials), полученную путём анализа результатов всех плацебо-контролируемых двойных слепых проспективных РКИ в MEDLINE и Cochrane Library. Критериями включения являлись наличие нейровизуализации очага ишемического инсульта, количество баллов по шкале NIHSS ≥ 8 ; модифицированной шкале Рэнкина (*англ.* Modified Rankin Score) ≤ 1 , оценивающей независимость, инвалидизацию и нуждаемость пациентов во внешней помощи. Цитиколин в исследованиях применялся внутрь в четырёх режимах дозирования — 500, 1000, 2000 мг в сравнении с плацебо у пациентов в течение первых 24 ч после инсульта. Длительность лечения составила 3 месяца. Из 1652 рандомизированных пациентов в исследование включены 1372: 789 — принимали цитиколин, 583 — плацебо. Восстановление через 3 месяца произошло у 25,2 % пациентов в группе цитиколина и у 20,2 % (отношение шансов (ОШ) 1,33; 95 % ДИ 1,10—1,62, $p=0,0034$). Наибольшая эффективность достигалась в подгруппах пациентов, получающих цитиколин в дозе 2000 мг — восстановление достигло 27,9 % (ОШ 1,38; 95 % ДИ 1,10—1,72, $p=0,0034$). Безопасность цитиколина была сопоставима с плацебо [32].

В 2012 г. были опубликованы данные международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования «Цитиколин при терапии острого ишемического инсульта: международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование» (*англ.* Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study», ICTUS trial), в котором 2298 пациентов с ишемическим инсультом средней и тяжёлой степени рандомизированы в 2 группы: 1148 — получали цитиколин (внутривенно в дозе 1000 мг каждые 12 ч в течение 3 дней с последующим переходом на приём внутрь по

500 мг 2 раза в день, каждые 12 ч в течение 6 недель), и 1150 — плацебо. Данное исследование было прекращено после обработки результатов 2078 пациентов в связи с тем, что различия между двумя группами пациентов по параметру «восстановление утраченных функций», оценённых по шкале NIHSS ≤ 1 , модифицированной шкале Рэнкина ≤ 1 и индексу активности повседневной жизнедеятельности Бартеля (*англ.* Barthel Activities of Daily Living Index) ≥ 95 были статистически недостоверны (ОШ 1,03; 95 % ДИ 0,86—1,25; $p=0,364$). По степени безопасности и частоте возникновения побочных реакций группы лечения и контроля не различались между собой [33, 34].

Данные, свидетельствующие о низкой эффективности цитиколина в восстановлении функциональной активности и когнитивных способностей пациентов после ЧМТ лёгкой, средней и тяжёлой степеней, представлены в международном рандомизированном проспективном исследовании «Изучение цитиколина в лечении травматических поражений головного мозга» (*англ.* «Study of Citicoline for the Treatment of Traumatic Brain Injury», COBRIT). У 607 пациентов, получавших цитиколин в дозе 1000 мг дважды в день в течение 90 дней, и у 606 — из группы плацебо, частота улучшения параметров оценки степени нарушения сознания по расширенной шкале исходов Глазго (*англ.* Glasgow Outcome Scale—Extended) были статистически недостоверны (35,4 % — в группе цитиколина, и 35,6 % — в группе плацебо). По частоте улучшений других параметров — шкала комы Глазго (*англ.* Glasgow Coma Scale, GCS), оценивающая восстановление двигательных функций, когнитивный статус, критерии нейровизуализации при проведении компьютерной томографии, пациенты, получавшие цитиколин или плацебо, также существенно не различались (частота улучшения составила от 37,3 до 86,5 % в группе цитиколина, и 42,5 до 84,0 % — в группе плацебо, ОШ 0,98; 95 %, ДИ 0,83—1,15) [35].

Препарат с МНН **полипептиды коры головного мозга скота**, представленный на фармацевтическом рынке единственным торговым наименованием — **кортексин**, не изучался в систематических обзорах и метаанализе. В эксперименте показано, что препарат восстанавливает обмен аминокислот возбуждающей и тормозной частей центральной нервной системы, а также нейромедиаторов дофамина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В 6 РКИ с уровнями доказательности III—VI, которые характеризовались небольшими выборками пациентов, недостаточной степенью доказанной эффективности, невысокими уровнями статистической обработки, представлено клиническое улучшение при ишемическом инсульте, дисциркуляторной энцефалопатии и ЧМТ [8].

Часть интерфейса электронного ресурса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с данными о КИ препарата церебролизин представлена на рисунке.

▼ Церебролизин [МНН]
▼ УДК 616.899-085 [Номер протокола клинического исследования]
▼ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ [Клиническое исследование]
▼ Данные об эффективности
▼ Результат оценки эффективности согласно критериев, %
▼ Эмоциональной лабильности, улучшение настроения [Критерий эффективности]
◊ 75% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Повышение уровня повседневной активности [Критерий эффективности]
◊ 92,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Улучшение концентрации внимания [Критерий эффективности]
◊ 27,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Снижение головокружение, шума в голове, неустойчивости при ходьбе [Критерий эффективности]
◊ 82,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Депрессии [Критерий эффективности]
◊ 2,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Когнитивные нарушения * [Критерий эффективности]
◊ улучшение на 1 балл – у 25% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Незначительное ухудшение состояния [Критерий эффективности]
◊ 2,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Состояние не изменилось [Критерий эффективности]
◊ 40% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Незначительное улучшение [Критерий эффективности]
◊ 40% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Улучшение состояния [Критерий эффективности]
◊ 22,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
[Критерий эффективности]
◊ Разработка новых методов комплексной терапии сосудистой деменции (Церебролизин+Мемантин) [Цель клинического исследования (сорт: Строковое)]
◊ 70 пациентов [Количество пациентов (сорт: Строковое)]
▼ Ссылки на протокол исследования
◊ Мамин Г.В. Комплексная терапия сосудистой деменции / Мамин Г.В., Колесниченко Т.Н., Артемьева Т.Е. // Южно-Уральский медицинский журнал. -2018. - №1. [ссылка (сорт: Строковое)]
[ссылка (сорт: Строковое)]
▼ Лекарственная форма, дозировка, правило приема, схема
▼ 1 [Схема применения]
▼ Лекарственная форма, дозировка, правило приема, схема
▼ 1 [Схема применения]
▼ Церебролизин [МНН лекарственного препарата]
◊ ЛП основной (тип: Строковое)
◊ раствор для инъекций [Лекарственная форма (сорт: Строковое)]
◊ 10 мл [Дозировка (сорт: Строковое)]
◊ ежедневные инъекции в течение 20 дней. [Схема назначения (сорт: Строковое)]
◊ Парентерально [Правило приема (сорт: Строковое)]
▼ Мемантин [МНН лекарственного препарата]
◊ ЛП сравнения (тип: Строковое)
◊ Таблетки, покрытые пленочной оболочкой [Лекарственная форма (сорт: Строковое)]
◊ 20 мг [Дозировка (сорт: Строковое)]
◊ Внутрь [Правило приема (сорт: Строковое)]
◊ Применяют в течение 20 дней [Схема назначения (сорт: Строковое)]
[МНН лекарственного препарата]
[Описание схемы применения]
[Схема применения]
▼ Критерии проведения КИ
▼ Критерии включения
◊ Средний возраст: 64±0,5 года. [описание (сорт: Строковое)]
◊ Пациенты с когнитивными расстройствами [описание (сорт: Строковое)]
◊ Пациенты с цереброваскулярной патологией [описание (сорт: Строковое)]
◊ Пациенты с депрессивными эпизодами [описание (сорт: Строковое)]
◊ Пациенты с сосудистой деменцией [описание (сорт: Строковое)]
[описание (сорт: Строковое)]
▼ Критерии исключения
◊ индивидуальная непереносимость препарата [описание (сорт: Строковое)]
◊ тяжелая почечная недостаточность [описание (сорт: Строковое)]
◊ эпилептический статус [описание (сорт: Строковое)]
[описание (сорт: Строковое)]
▼ Критерии соответствия
◊ терапия цереброваскулярной патологии [описание (сорт: Строковое)]
[описание (сорт: Строковое)]

Рис. Часть интерфейса электронного ресурса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с данными о КИ препарата церебролизин» (ДВО РАН) с примером введенных данных о КИ ЛП церебролизин.
Источник: Елисеева Е.В. и соавт., 2020 г.

Обсуждение

Ресурс «База данных клинических исследований лекарственных средств» содержит структурированные результаты КИ в виде вершин с включением основных параметров для оценки эффективности и безопасности препаратов.

Согласно большинству РКИ, результатам систематических обзоров и метаанализа, ЛП из группы ноотропов показали умеренный уровень положительного влияния на улучшение клинических симптомов при инсульте, цереброваскулярной патологии, ЧМТ, когнитивных нарушениях.

Сервис позволяет получить доступ профессионалов здравоохранения к информации для рационального назначения ноотропов в ЛЛО в каждом конкретном клиническом случае с учётом механизма действия, фармакокинетических показателей, показаний, противопоказаний, НР.

Рекомендации

К основным рекомендациям по рациональному применению ноотропов можно отнести следующие.

1. Назначение препаратов должно проводиться по зарегистрированным показаниям, с учётом противопоказаний, в дозах и при длительности фармакотерапии, определённых инструкцией по медицинскому применению.

• Церебролизин

Показания к применению:

- острые неврологические заболевания: ишемический инсульт; ЧМТ; осложнения после нейрохирургических операций (10—50 мл);
- мозговой инсульт, резидуальный период (5—50 мл);
- психоорганический синдром и депрессия (5—30 мл);
- болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; сочетание деменции альцгеймеровско-сосудистого генеза (5—30 мл);
- применение в нейрорепедиатрической практике (0,1—0,2 мл/кг массы тела ребёнка).

Длительность курса фармакотерапии — 10—20 внутривенных инъекций ежедневно.

Рекомендации по введению: введение церебролизина в дозе 10—50 мл проводится путём внутривенных инфузий в стандартных растворах (0,9 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор глюкозы; раствор Рингера), медленно, в течение 15—60 мин. Доза 5 мл церебролизина вводится в виде инъекций. Быстрое выполнение инъекций недопустимо и может вызывать ощущение жара, головокружение, потливость. В отдельных случаях возможно внутримышечное введение в количестве до 5 мл.

Лекарственные взаимодействия: церебролизин фармацевтически несовместим с растворами, содержащи-

ми аминокислоты, липиды, а также растворами, способными изменить pH среды в диапазоне от 5,0 до 8,0; препаратами витаминов и лекарственными средствами, назначаемыми для улучшения кровообращения.

Противопоказания к применению: индивидуальная непереносимость церебролизина; почечная недостаточность тяжёлой степени; эпилептический статус. При беременности и в период лактации применение церебролизина возможно только после тщательной оценки коэффициента «польза—риск»: назначение допустимо только по жизненным показаниям, в случаях, когда предполагаемая польза фармакотерапии для матери превышает риск развития неблагоприятных побочных реакций у плода (новорождённого) [36].

• Пирацетам

Показания к применению:

- фармакотерапия нарушений интеллектуально-мнестической сферы при отсутствии установленного диагноза: «деменция» (2,4—4,8 г в сутки, внутривенно в 2—3 приёма или внутрь в 2—4 приёма);
- кортикальная миоклония (монотерапия или в комбинации с другими ЛП) в дозе 7,2 г в сутки с последующим увеличением дозы на 4,8 г в сутки, внутривенно в 2—3 приёма или внутрь в 2—4 приёма (каждые 3—4 дня). Максимальная доза составляет 24 г в сутки в 2—3 приёма.

Рекомендации по введению: пирацетам совместим с растворами в концентрациях и объёмах, указанных в инструкции производителями торговых наименований. Возможно введение препарата внутривенно болюсно при неотложных состояниях. Для профилактики рецидива при миоклонии отмену внутривенной формы пирацетама рекомендовано проводить постепенно, уменьшая дозу на 1,2 г каждые 2 дня; при синдроме Ланса—Адамса — каждые 3—4 дня. Доза на 1 введение не должна превышать 3 г.

Противопоказания к применению: повышенная чувствительность к пирацетаму, а также к компонентам, входящим в состав препарата (пирролидон и другие); хорея Гентингтона; острое нарушение мозгового кровообращения в виде геморрагического инсульта; хроническая почечная недостаточность (терминальная стадия); возраст до 18 лет; беременность; период лактации [37, 38].

• Полипептиды коры головного мозга скота

Показания к применению:

комбинированная фармакотерапия при следующих патологических состояниях:

- нарушения мозгового кровообращения (полусферный ишемический инсульт, острый и ранний восстановительный период — 10 мг внутримышечно 2 раза в сутки; длительность — 10 дней);

- ЧМТ и её последствия (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- энцефалопатии различного происхождения (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- нарушения когнитивных функций — памяти и внимания (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- эпилепсия (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- надсегментарные вегетативные расстройства, проявляющиеся астеническими состояниями (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- задержка психомоторного развития в детском возрасте (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней; при массе тела ребёнка 20 кг и более);
- снижение способности к обучению у детей (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней; при массе тела ребёнка 20 кг и более);
- детский церебральный паралич (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней; при массе тела ребёнка 20 кг и более).

Режим дозирования в детском возрасте: при массе тела ребёнка до 20 кг: 0,5 мг/кг.

Рекомендации по введению: препарат, содержащий полипептиды коры головного мозга скота, смешивают с 1—2 мл 0,5 % раствора прокаина (новокаина) при отсутствии у пациента аллергических реакций в анамнезе на местные анестетики или 1—2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 1—2 мл воды для инъекций. Иглу шприца рекомендовано осторожно направить к стенке флакона с препаратом для того, чтобы не было образования пены.

Противопоказания к применению:

- непереносимость препарата; беременность; период лактации [39].

• Цитиколин

Показания к применению:

- фармакотерапия в острый период ишемического инсульта в комплексном лечении (1000 мг внутривенно, каждые 12 ч. Через 3—5 дней в случае сохранения функции глотания рекомендован переход на приём цитиколина внутрь, в дозе 1000 мг (10 мл). Длительность курса — 6 недель).
- фармакотерапия в восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсультов (500—2000 мг в сутки, внутривенно. Длительность курса и режим дозирования определяется тяжестью симптомов заболевания. Воз-

можен переход на приём цитиколина внутрь в дозе 500—2000 мг (5—10 мл каждые 12—24 ч);

- фармакотерапия при ЧМТ в остром периоде (в комбинированном лечении) и в восстановительном периоде (500—2000 мг в сутки, внутривенно. Длительность курса и режим дозирования определяется тяжестью симптомов заболевания. Возможен переход на приём цитиколина внутрь в дозе 500—2000 мг (5—10 мл каждые 12—24 ч);
- дегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, протекающие с когнитивными и поведенческими нарушениями (500—2000 мг в сутки, внутривенно. Длительность курса и режим дозирования определяется тяжестью симптомов заболевания. Возможен переход на приём цитиколина внутрь в дозе 500—2000 мг (5—10 мл каждые 12—24 ч).

Рекомендации по введению: оптимальным является внутривенное капельное введение (скорость 40—60 капель в 1 минуту). Допустимо проведение медленных внутривенных инъекций (введение в течение 3—5 мин) и внутримышечных инъекций. Раствор цитиколина фармацевтически совместим со всеми видами изотонических растворов.

Противопоказания к применению: выраженная брадикардия (преобладание тонуса парасимпатической нервной системы); гиперчувствительность к цитиколину или компонентам, входящим в состав препарата; беременность; период лактации [40, 41].

2. Назначение ноотропов необходимо проводить в случаях, когда предполагаемая польза от фармакотерапии превышает возможный риск возникновения ИР. Описаны случаи развития эпилептических приступов и судорожного синдрома (церебролизин); возбуждение, нервозность, тревога, спутанность сознания, бессонница, агрессивное поведение, галлюцинации (церебролизин, пирацетам); геморрагических нарушений (пирацетам); аллергических реакций (все ноотропы); стимуляции парасимпатической нервной системы, изменения артериального давления (цитиколин).
3. При проведении фармакотерапии ноотропами необходимо осуществлять мониторинг эффективности с оценкой динамики клинического состояния пациента и неврологической симптоматики и безопасности (риск ИР и меры их профилактики).
4. Исключить использование ноотропов, особенно в амбулаторной практике, при возникновении жалоб, сходных с хронической ишемией головного мозга, астенических состояниях, без проведения дополнительных обследований, учёта показаний, противопоказаний, мониторинга эффективности, назначение нескольких ноотропов одновременно, без оценки их лекарственных взаимодействий с другими ЛП.

Выводы

- Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» является информативным, достоверным и доступным источником для получения профессионалами здравоохранения современной доказательной информации об актуальных ЛП в ЛЛО, включая ноотропы.
- Поиск и анализ современной доказательной информации о ЛП из группы ноотропов — церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирacetam; полипептиды коры головного мозга скота; цитиколин в виде клинических исследований, результатов систематических обзоров и метаанализа показал, что эффективность данных ЛП заключается в улучшении клинического состояния пациентов (восстановление когнитивных, мнестических, поведенческих функций, уменьшение негативной неврологической симптоматики) при инсульте, сосудистой патологии центральной нервной системы, деменции, ЧМТ.
- Авторские рекомендации по рациональному назначению ЛП ноотропного действия включают следующие положения:

- применение ноотропов должно осуществляться с учётом показаний, противопоказаний, режимов дозирования, длительности курса фармакотерапии, данных о лекарственной безопасности;
- при использовании ноотропных ЛП необходимо учитывать соотношение «польза—риск» фармакотерапии, исключая рутинное назначение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

Участие авторов. Елисеева Е.В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Манеева Е.С. — разработка модели, сбор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Грибова В.В. — разработка архитектуры проекта и его алгоритма, контроль разработки онтолого-ориентированной базы; Окунь Д.Б. — разработка онтолого-ориентированной базы, оценка корректности наполнения базы.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ №18-29-03131.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елисеева Екатерина Валерьевна

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN-код: 1332-1667

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Россия, Владивосток

Манеева Елена Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN-код: 7346-3385

к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Россия, Владивосток

Грибова Валерия Викторовна

ORCID ID: 0000-0001-9393-351X

SPIN-код: 7481-5878

д. т. н., зам. директора по научной работе ИАПУ ДВО РАН, Россия, Владивосток

Окунь Дмитрий Борисович

ORCID ID: 0000-0002-6300-846X

SPIN-код: 8390-2749

к. м. н., н. с. лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН, Россия, Владивосток

Eliseeva Ekaterina V.

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN code: 1332-1667

D. Sci in Medicine, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-rector, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok

Maneeva Elena S.

Corresponding author

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN code: 7346-3385

PhD in Medicine, Assistant of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok

Gribova Valeriya V.

ORCID ID: 0000-0001-9393-351X

SPIN code: 7481-5878

D. Sci. in Technical Sciences, Research Deputy Director, IACP FEB RAS, Russia, Vladivostok

Okun Dmitry B.

ORCID ID: 0000-0002-6300-846X

SPIN code: 8390-2749

PhD in Medicine, scientific employee laboratory intelligent systems, IACP FEB RAS, Russia, Vladivostok

Литература / References

1. Хабриев Р.У., Суходолов А.П., Спасенников Б.А., и др. Система принятия решений в программе льготного лекарственного обеспечения // *Известия Байкальского государственного университета*. — 2018. — Т.28. — №1. — С.6—11. [Khabriev RU, Sukhodolov AP, Spasennikov BA, et al. The decision-making system in the Program of Subsidized Pharmaceutical Provision. *News of Baikal State University*. 2018;28(1):6—11. (In Russ).] DOI: 10.17150/2500-2759.2018.28
2. Спасенников Б.А., Безмельницкая Л.Ю. Проблемы льготного лекарственного обеспечения // *Актуальные проблемы медицины и биологии*. — 2018 — №3. — С.58—62. [Spasennikov BA, Bezmelnitsyna LYu. Problems of preferential medicinal provision. *Actual problems of medicine and biology*. 2018;(3):58—62 (In Russ).] DOI: 10.24411/2587-4926-2018-10041
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. №2406. [Order of the Government of the Russian Federation No. 2406 of October 12, 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/>. Ссылка активна на 28.05.2020.
4. Ростова Н.Б. Международные рекомендации и национальные перспективы рационального использования лекарств для решения вопросов лекарственного обеспечения населения // *Российский медицинский журнал*. — 2015. — №21. — С.40—45. [Rostova NB. Mezhdunarodnye rekomendatsii i natsional'nye perspektivy ratsional'nogo ispol'zovaniya lekarstv dlya resheniya voprosov lekarstvennogo obespecheniya naseleniya. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2015;(21):40—45. (In Russ).]
5. Клиническая фармакология: Национальное руководство / Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г., Лепахина В.К., Петрова В.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Klinicheskaya farmakologiya: National'noe rukovodstvo. Ed by Belousov YuB, Kukes VG, Lepakhin VK, Petrov VI. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).]
6. Федеральное Руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII. — М.: Видокс; 2017. [Federal'noe Rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vypusk XVII. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ).]
7. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Гусева Е. И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie. Ed by Gusev EI, Kononov AN, Gekht AB. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ).]
8. Воробьев П.А., Безмельницкая Л.Ю., Краснова Л.С., и др. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирacetам, цитиколин, церебролизин // *Клиническая геронтология*. — 2013. — №11—12. — С.14—25. [Vorobev PA, Bezmelnitsyna LYu, et al. Otsenka meditsinskoi tekhnologii primeneniya lekarstvennykh preparatov s nootropnym i psikhostimuliruyushchim deistviem: korteksin, pirasetam, tsitikolin, tserebrolizin. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2013;(11—12):14—25. (In Russ).]
9. Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю., и др. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — №3. — С.14—37. [Chukanova EI, Gusev EI, Belousov DYu, et al. Rezul'taty mnogotsentrovogo randomizirovannogo kontroliruemogo kliniko-ekonomicheskogo issledovaniya terapii ostrogo perioda ishemicheskogo insulta Cerebrolizinom. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011;(3):14—37. (In Russ).]
10. Гехт А.Б., Павлов Н.А., Гудкова А.А., и др. Клиникоэкономический анализ терапии сосудистой деменции Церебролизином // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — №1. — С.58—65. [Gekht AB, Pavlov NA, Gudkova AA, et al. Kliniko-ekonomicheskii analiz terapii sosudistoi dementsii Cerebrolizinom. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011;(1):58-65. (In Russ).]
11. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрфармакологии // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — №3. — С.20—27. [Evtushenko IS. Nootropics and Neuroprotectors in modern Clinical Neuropharmacology. *International Neurological Journal*. 2013;(3):20—27. (In Russ).]
12. Ганцгорн Е.В., Черниговцев Л.Ф. Фармакоэпидемиологический анализ нейропротекторных лекарственных средств: современное состояние проблемы и перспективы // *Журнал «Медицина»*. — 2016. — №4. — С.59—67. [Gantsgorn EV, Chernigovets LF. Pharmacoeconomic analysis of neuroprotective drugs: state of the problem and perspectives. *Zhurnal «Meditsina»*. 2016;(4):59—67. (In Russ).]
13. Сафронова М.Н., Коваленко А.В., Мизюркина О.А. Комбинированная нейропротекция в лечении постинсультных афазий // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2019. — Т.119. — №7. — С.20—26. [Safronova MN, Kovalenko AV, Mizurkina OA. Combined neuroprotection in the treatment of post-stroke aphasia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(7):20-26. (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro201911907120
14. Саятина С.Б., Шпрах В.В., Рожкова Н.Ю. Цитиколин в комплексной терапии болезни Паркинсона // *Тихоокеанский Медицинский Журнал*. — 2013. — №4. — С. 76—78. [Sayutina SB, Shprakh VV, Rozhkova NYu. Citikolin in combined treatment of Parkinson's Disease. *Pacific Medical Journal*. 2013;(4):76—78. (In Russ).]
15. Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические критерии оценки безопасности ноотропных средств // *Международный неврологический журнал*. — 2015. — №3. — С.77—82. [Burchinskii SG. Clinical and pharmacological safety evaluation criteria of Nootropics. *International Neurological Journal*. 2015;(3):77—82 (In Russ).]
16. Лебедева Н.В. Дифференциальный диагноз и лечение головокружения в амбулаторной практике: Дис... канд. мед. наук. — Москва; 2017. [Lebedeva NV. Differentsial'nyi diagnoz i lechenie glavokruzheniya v ambulatornoi praktike. [dissertation] Moscow; 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/f68/dissertatsiya-lebedevoy-n.v.pdf>. Ссылка активна на 28.05.2020
17. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / Под ред. Сычева Д.А. — М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016. [Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problema i resheniya: uchebnoe posobie. Ed by Sychev DA. Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2016. (In Russ).]
18. Дмитриев М.Н. Риск развития психозов при ноотропной и стимуляционной терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности // *Главный врач*. — 2018. — №2. — С.66—70. [Dmitriev MN. Risk razvitiya psikhozov pri nootropnoi i stimulyatsionnoi terapii sindroma defitsita vnimaniya i giperaktivnosti. *Glavnyi vrach*. 2018;(2):66—70. (In Russ).]
19. iacpaas.dvo.ru/ [интернет]. Облачная платформа для разработки, управления и удаленного использования интеллектуальных облачных сервисов: IACPaaS. Доступ по: <https://iacpaas.dvo.ru/> Ссылка активна на 28.05.2020.
20. National Library of Medicine National Institutes of Health [Internet]. — [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
21. Dutch publishing and analytics company specializing in scientific, technical, and medical content ELSEVIER [Internet]. — [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.elsevier.com/>
22. Cochrane (organization) [Internet]. — [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.cochrane.org/>
23. Zhang C, Chopp M, Cui YS, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2010. November 15;88(15):3275—3281. DOI: 10.1002/jnr.22495
24. Muresanu DE, Heiss W, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016;47:151-159. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
25. König P, Waanders R, Witzmann A, et al. Церебролизин при травматических повреждениях головного мозга. Пилотное исследование нейротрофического, нейrogenного агента в лечении острого травматического повреждения головного мозга // *Медицина неотложных состояний*. — 2009. — №2. — С.22—30. [König P, Waanders R, Witzmann A, et al. Cerebrolysin at traumatic brain injuries. 2009;(2):22—30. (In Russ).]
26. Ziganshina LE, Abakumova T, Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017. Issue 4 [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007026.pub5/epdf/full> DOI: 10.1002/14651858.CD007026.pub5.
27. Chen N, Yang M, Guo J, et al. Применение церебролизина при сосудистой деменции. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. Issue 1. [Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. The use of Cerebrolysin in vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2013. Issue 1. (In Russ).] [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: https://cerebrolysin.ru/wp-content/uploads/2018/11/chen_cochrane.pdf DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub2

28. Chen ShY, Liu JW, Wang YH, et al. The Conditions Under Which Piracetam Is Used and the Factors That Can Improve National Institute of Health Stroke Scale Score in Ischemic Stroke Patients and the Importance of Previously Unnoticed Factors From a Hospital-Based Observational Study in Taiwan. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;(8):122—134. DOI: 10.3390/jcm8010122
29. Ricci S, Celani MG, Cantisani TA. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2012. September 12;9 [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000419.pub3/full/es> DOI: 10.1002/14651858.CD000419.pub3
30. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2002;13(4):217—24.
31. Flicker L, Evans JG. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 26 January 2004 [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001011/full#CD001011-abs-0001> DOI: 10.1002/14651858.CD001011
32. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33:2850—2857. DOI: 10.1161/01.str.0000038691.03334.71
33. Davalos A, Alavarez-Sabin J, Castillo S, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349—357. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60813-7
34. ICTUS Study: International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS). U.S. National Library of Medicine [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0331890>
35. Study of Citicoline for the Treatment of Traumatic Brain Injury (COBRIT). U.S. National Library of Medicine [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00545662?cond=COBRIT&rank=1>
36. Инструкция по медицинскому применению препарата Церебролизин [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Cerebrolysin] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=07b5b257-0199-429a-ae9a-dd9ba484fadb&t= Ссылка активна на 28.05.2020
37. Инструкция по медицинскому применению препарата Пирацетам (раствор для внутривенного и внутримышечного введения) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Piracetam (rastvor dlya vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniya)] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c14c7f8e-f8c1-4301-8378-516810921628&t= Ссылка активна на 28.05.2020
38. Инструкция по медицинскому применению препарата Пирацетам (капсулы) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Piracetam (kapsuly)] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1bf5a019-3aca-464e-9838-74bf2b715038&t= Ссылка активна на 28.05.2020
39. Инструкция по медицинскому применению препарата Полипептиды коры головного мозга скота [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Polipeptidy kory golovnogogo mozga skota] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6352cbea-cbf3-423c-9eef-1a9c2e6ddd58&t= Ссылка активна на 28.05.2020
40. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитиколин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Citicolin (rastvor dlya vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniya)] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6160ccf2-3696-4842-91d1-358ff38c56a4&t= Ссылка активна на 28.05.2020
41. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитиколин (раствор для приема внутрь) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Citicolin (rastvor dlya priema vnutr')] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fe2fdee-e67f-48c5-b738-fa9dde1e2d21&t= Ссылка активна на 28.05.2020