



Клинико-экономические аспекты лечения хронической ишемии головного мозга

Киселев А. В.¹, Хохлов А. Л.², Стовбун С. В.¹, Спешилова С. А.², Лилеева Е. Г.²

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — это собирательное понятие, которое объединяет различные сосудистые поражения головного мозга, развивающиеся без инсульта. С целью нейропротективного действия и коррекции когнитивных нарушений путём воздействия на AMPA-рецепторы была синтезирована кальциевая соль N- (5-гидроксинокотиноил) — L-глутаминовой кислоты, эффективность и безопасность которой были исходно доказаны на биологических моделях, а далее подтверждены при её применении у пациентов с хроническими нарушениями кровообращения головного мозга.

Цель работы. Определить оптимальную лекарственную терапию пациентов с ХИМ на основе комплексного фармакоэкономического анализа с использованием методов анализа «стоимость болезни», «затраты — эффективность» и «затраты — полезность».

Материалы и методы. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности гидроксиникотиноилглутамата кальция (фаза III); результаты исследований эффективности препарата этилметилгидроксипиридина сукцината.

Результаты. По данным анализа стоимость болезни, «затраты — эффективность», «затраты — полезность» у пациентов с ХИМ более экономически целесообразным является назначение препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Выводы. По результатам исследования большое значение приобретают экономические аспекты рационального использования ресурсов здравоохранения, а также фармакоэкономические параметры, определяющие выбор тактики лечения больных с ХИМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; фармакоэкономика; ноотропные препараты кальциевой соли N- (5-гидроксинокотиноил) — L-глутаминовой кислоты

Для цитирования: Киселев А. В., Хохлов А. Л., Стовбун С. В., Спешилова С. А., Лилеева Е. Г. Клинико-экономические аспекты лечения хронической ишемии головного мозга. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):46–54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-46-54>. EDN: NNHOEW

Поступила: 10.11.2024. В доработанном виде: 25.11.2024. Принята к печати: 10.12.2024. Опубликовано: 30.12.2024.

Clinical and economic aspects of chronic cerebral ischemia treatment

Alexey V. Kiselev¹, Alexander L. Khokhlov², Sergey V. Stovbun¹, Svetlana A. Speshilova², Elena G. Lileeva²

¹N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics RAS, Moscow, Russian Federation

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. Chronic cerebral ischemia is a collective term describing various brain vascular lesions that develop without a stroke. For neuroprotective action and correction of cognitive impairment by acting on AMPA receptors, calcium salt of N- (5-hydroxynicotinoyl) — L-glutamic acid was synthesized. The effectiveness and safety of these drugs were initially demonstrated in biological models and were further confirmed in patients with chronic cerebral circulatory disorders.

Objective. To determine the optimal drug therapy for patients with chronic cerebral circulatory disorders on the basis of a comprehensive pharmacoeconomic analysis using the methods of analysis "cost of disease", "cost-effectiveness" and "cost-utility".

Materials and methods. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of calcium hydroxynicotinoyl glutamate (phase III); the results of studies on the effectiveness of ethylmethylhydroxypyridinesuccinate:

Results. According to the analysis the cost of the disease, "cost-effectiveness", "cost-utility" in patients with chronic cerebral circulatory disorders, it is more economically feasible to prescribe the drug calcium hydroxynicotinoyl glutamate.

Conclusions. According to the results of the study, the economic aspects of the rational use of health resources, as well as pharmaco-economic parameters that determine the choice of tactics for the treatment of patients with chronic cerebral circulatory disorders, are of great importance.

Keywords: chronic cerebral ischemia; pharmaco-economics; nootropic preparations of the calcium salt of N-(5-hydroxynicotinoyl) — L-glutamic acid

For citation: Kiselev AV, Khokhlov AL, Stovbun SV, Speshilova SA, Lileeva EG. Clinical and economic aspects of chronic cerebral ischemia treatment. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):46–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-46-54>. EDN: NNHOEW

Received: 10.11.2024. **Revision received:** 25.11.2024. **Accepted:** 10.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

В современном мире фармакоэкономические исследования как инструмент принятия решения в области здравоохранения находят всё более широкое применение. С точки зрения практикующего врача, да и пациента тоже, проблемы экономической эффективности лекарственных препаратов не просто поиск самых дешёвых лекарственных средств и оправдание их использования, а расчёт затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности лечения при условии имеющихся возможностей. Экономическая оценка фармакотерапии является сравнительным анализом альтернативных фармакологических средств с точки зрения их стоимости и последствий [1]. Все методы фармакоэкономического анализа предусматривают необходимость расчёта стоимости лечения. Различаются методы подходом к оценке результата альтернативных методов лечения. Клинический результат или эффект в зависимости от выбранного метода оценивают врачи-эксперты или пациенты [2].

Использование различных методик фармакоэкономического анализа применима при изучении наиболее социально значимых заболеваний, каким и является хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ХИМ относится к разделу «Другие цереброваскулярные болезни» [3]. ХИМ — наиболее распространённый вид цереброваскулярной патологии и представляет собой недифференцированную форму хронической сосудистой патологии мозга, которая связана с диффузным или многоочаговым поражением головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения.

Эпидемиологические данные неутешительные, так как число пациентов в мире с явлениями хронической ишемии головного мозга неуклонно растёт и в нашей стране в том числе. По данным Департа-

мента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России заболеваемость цереброваскулярными болезнями составляет на конец 2023 года абсолютное число — 7 054 047 и 4 816,8 случаев на 100 000 населения [4].

Согласно современному консенсусу экспертов, наиболее специфическим признаком хронического прогрессирующего поражения головного мозга при ХИМ являются когнитивные нарушения (КН) [5]. Когнитивные расстройства являются серьёзной проблемой для систем здравоохранения всех стран земного шара, так на 2020 г. в мире насчитывалось порядка 50 млн людей с деменцией, и к 2050 г. прогнозируется увеличение этой цифры до 152 млн. В Российской Федерации частота недементных когнитивных нарушений составляет 44% [6]. При этом выраженность когнитивных нарушений может быть разной степени выраженности от лёгкого когнитивного дефицита до наиболее тяжёлого состояния — деменции и соответствует тяжести сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ [7].

Большинство исследователей подчёркивают, что деменция часто является результатом достаточно долго продолжающегося патологического процесса в головном мозге. Вероятно, патофизиологические механизмы, приводящие в итоге к клинически значимому когнитивному снижению, активируются задолго до появления очевидных симптомов и развиваются существенно раньше других проявлений ХИМ [8].

Клиническое обследование пациента с обязательным нейропсихологическим тестированием, позволяет определить ведущий синдром КН и оценить степень его выраженности, также учитывается наличие анамнестических, КТ- и МРТ-признаков заболевания, а также отсутствие данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера [9].

Полученные в последнее время данные свидетельствуют о том, что КН на начальных стадиях цереброваскулярной недостаточности потенциально обратимы, поэтому актуально и важно раннее выявление лиц с когнитивными расстройствами, не достигшими стадии деменции. Вторичная профилактика и терапевтическое воздействие могут отсрочить или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации у таких пациентов. Причём ряд исследований показали, что именно эффективно влияние на этапе лёгких и умеренных когнитивных расстройств [10–11].

Для улучшения когнитивных функций рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность, когнитивный тренинг и применение лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции [12]. С патогенетической целью при ХИМ традиционно используются препараты с нейропротективной и нейротрофической активностью, но не всегда препятствуют нарастанию окислительных повреждений в организме пациентов, что определило необходимость поиска препаратов, избирательно корригирующих эти процессы [13]. Важнейшей фармакологической задачей при лечении хронических форм цереброваскулярных заболеваний с целью замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга является активное использование нейрометаболических препаратов [14]. Следует отметить, что выраженность КН у пациентов с ХИМ рассматривается в настоящее время как основной критерий эффективности проводимой терапии, а самым чувствительным инструментом в условиях умеренных когнитивных нарушений является Монреальская когнитивная шкала (шкала MoCA) для диагностики и оценки выраженности специфических нарушений.

Особый интерес представляет применение препаратов, воздействующих на различные этапы патогенетического каскада ишемического повреждения клеток [15].

В связи с этим интерес представляет препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат. [16]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат оказывает антигипоксанта́ный и антиоксидантный эффекты, способен модулировать функционирование рецепторов и связанных с мембраной ферментов. Важной является его способность подавлять свободнорадикальные процессы, которые являются одними из базисных в модифицирующем/повреждающем действии ишемии на клеточные структуры ЦНС и на другие органы и ткани [17]. В результате проведённой серии клинических исследований было установлено достоверное

уменьшение выраженности когнитивного дефицита по шкале MoCA. Приём препарата сопровождается регрессом симптомов у пациентов с ХИМ [18].

Приём этилметилгидроксипиридина сукцината, по данным клинических исследований, зафиксировал небольшое число нежелательных явлений, клинически значимых тяжёлых нежелательных явлений зарегистрировано не было. Также не было зафиксировано случаев клинически значимых лекарственных взаимодействий [19].

Лекарственная терапия когнитивных расстройств различной степени тяжести остаётся предметом для обсуждения, продолжается накопление доказательной базы. Однако до сегодняшнего дня количество рандомизированных исследований эффективности и безопасности медикаментозной терапии ХИМ невелико. Феномены нейроваскулярного разобщения и гипоперфузия с развитием энергодефицита и запуском процесса глутаматной эксайтотоксичности доказали свою роль в клинической картине КН при ХИМ [20–21]. В связи с этим одним из наиболее перспективных направлений нейропротекторной терапии является воздействие на токсическое действие глутамата [22].

В процесс эксайтотоксичности глутамата включена активация ионотропных рецепторов и каналов. Выделяют три основных подсемейства глутамат-активируемых катионных каналов, классифицированных на основании их разной чувствительности к наиболее селективным агонистам: АМРА-рецепторы, селективным агонистом которых является α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (α -amino3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; АМРА), каинатные (КА) рецепторы и NMDA-рецепторы, активируемые N-метил-D-аспаратом (N-methyl-D-aspartate; NMDA) [23–24]. В связи с этим в лечении КН при ХИМ представляет интерес новый класс ноотропных препаратов — ампакины (*англ.* ampakines), влияющие на нейропластичность и экспрессию нейротрофических факторов за счёт модуляции АМРА-рецепторов [25].

С целью нейропротективного действия и коррекции когнитивных нарушений путём воздействия на АМРА-рецепторы в 2008 году в НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова (ныне — ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»), была синтезирована кальциевая соль N-(5-гидроксинокотиноил) — L-глутаминовой кислоты, эффективность и безопасность которой были исходно доказаны на биологических моделях, а далее подтверждены при её применении у пациентов

с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Препарат кальциевой соли N- (5-гидрокси-никотиноил) — L-глутаминовой кислоты обладает ноотропной, противоишемической, нейропротекторной, противогипоксической, геропротекторной, анксиолитической, антидепрессантной, антиалкогольной и противопаркинсонической активностью [25].

Результаты проведённого клинического исследования III фазы (Amrpassе-III-02) убедительно доказывают эффективность применения препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения вследствие артериальной гипертензии и (или) атеросклероза магистральных артерий головы. Эффективность лечения оценивалась по влиянию на когнитивные функции головного мозга (повышение счёта по шкале MoCA на 2 балла и более, по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо на 30-й день после начала терапии). Доля пациентов, для которых лечение было признано успешным по шкале MoCA на 30-й день после начала терапии в группе гидроксиникотиноилглутамата кальция и группе плацебо составили 83,87 и 22,58% соответственно. Таким образом, эффективность лечения в группе гидроксиникотиноилглутамата кальция, по сравнению с контрольной группой была выше на 61,29% (95% ДИ: 45,087–72,478%; $p < 0,001$) [26–28].

Однако мало что написано о фармакоэкономике когнитивных нарушений при ХИМ [29–30]. Только клинические исследования без обобщения результатов не смогут внести реальный вклад в повышение эффективности использования ресурсов здравоохранения из-за физической невозможности осмыслить огромные массивы информации. Для оценки фармакоэкономической целесообразности применения ноотропных препаратов — гидроксиникотиноилглутамата кальция по сравнению с этилметилгидроксипиридином сукцинатом у пациентов с ХИМ рационально использовать методы клинико-экономического анализа стоимости болезни, «затраты — эффективность» и «затраты — полезность».

Материалы и методы / Materials and methods

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое подтверждающее исследование эффективности и безопасности гидроксиникотиноилглутамата кальция (фаза III) было проведено у 124 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет [27].

Основная группа — 62 пациента — получала исследуемый препарат гидроксиникотиноилглутама-

та кальция, раствор для внутривенного введения, 5 мг/мл, в дозе 5 мл (25 мг) внутривенно болюсно медленно, продолжительность лечения составила 15 дней. Контрольная группа — 62 пациента, получавших препарат сравнения: плацебо (0,9% раствор хлорида натрия — 5 мл) [27].

Фармакоэкономический анализ был проведён с позиции экономических интересов органов здравоохранения, лечебных учреждений различных уровней и организационной структуры, а также отдельного пациента. Были учтены прямые медицинские затраты: на лекарственные препараты и высчитаны стоимости законченных случаев. Данные о ценах на лекарственные препараты, используемые для лечения ХИМ (гидроксиникотиноилглутамата кальция, этилметилгидроксипиридина сукцинат были взяты из прайс-листов дистрибьютеров за декабрь 2024 года.

Метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определённым заболеванием как на определённом этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Данный анализ не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств, может применяться для изучения типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием и используется для достижения определённых задач, таких как планирование затрат, определение тарифов для взаиморасчётов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования и т. п.

Анализ стоимости болезни представляет собой описательный анализ затрат на ведение больных, страдающих каким-либо заболеванием, и основан на эпидемиологических данных.

Анализ «затраты — эффективность» — тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Проводился в 2 этапа: клинический анализ результатов медицинских вмешательств; расчёт и сравнение коэффициентов эффективности затрат по каждому из рассматриваемых вариантов лечения. Соотношение «затраты — эффективность», показывающее стоимость достижения желаемого результата, рассчитывается по формуле:

$$CER = C \div Ef, \text{ где}$$

CER — показывает стоимость медицинского вмешательства на единицу эффективности;

C — средняя стоимость лечения;

Ef — эффективность лечения (вероятность достижения положительного результата по выбранному критерию эффективности — по шкале MoCA).

Вариантом анализа «затраты — эффективность», является «затраты — полезность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи (например, качество жизни).

Коэффициент «затраты — полезность» рассчитывается по формуле:

$$CUR=DC/Ef, \text{ где}$$

CUR — соотношение «затраты — полезность»;

DC — прямые затраты;

Ef — эффективность лечения.

Для расчёта соотношения «затраты — полезность» было рассчитано среднее арифметическое изменение показателей качества жизни (по опроснику качества жизни DLQI) к исходному (в %).

Результаты/ Results

Показатели эффективности препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция основаны на результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности у пациентов с ХИМ. Все 124 пациента полностью прошли процедуру и осмотра, выбывших из исследования не было. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки (увеличение балла на 2 и более пункта по шкале MoCA), составила 83,87% в основной группе и 22,58% в контрольной, то есть эффективность терапии в основной группе была на 61,29% выше, чем в контрольной ($p < 0,001$), и была доказана хорошая переносимость препарата. Вторичная конечная точка — повышение качества жизни (КЖ) по шкале SF-36 V2 на 31-й день. В группе гидроксиникотиноилглутамата кальция наблюдалось статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,395$) [27].

Показатели эффективности препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат основаны на результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга [19].

В выделенных группах пациентов был проведён клинико-экономический анализ эффективности применяемой лекарственной терапии за 2024 год. В этом исследовании была рассчитана и стоимость лечения одного пациента при назначении гидроксиникотиноилглутамата кальция и других лекарственных препаратов для лечения ХИМ.

Анализ стоимости болезни предполагал подсчёт стоимости всех расходов на лекарственную терапию на конкретный момент времени, независимо от того, на какой стадии находится болезнь у пациента и без соотнесения с результатами лечения.

Курс терапии препаратом гидроксиникотиноилглутамата кальция согласно инструкции предполагал 25 мг в сутки парентерально в течение 15 дней и составил 3 900 руб. на курс лечения одного пациента. Курс терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинатом согласно инструкции предполагал 500 мг в сутки 15 дней терапии парентерально и затем переход на пероральные формы в течении 8 недель и составил 7 105 руб. (табл. 1). По данным, фармакоэкономического анализа минимальная стоимость болезни была для пациентов, находящихся на терапии гидроксиникотиноилглутамата кальция, что в 2 раза меньше стоимости болезни для пациентов на этилметилгидроксипиридина сукцинате, соответственно. Таким образом, терапия препаратом гидроксиникотиноилглутамата кальция по показателю «стоимость болезни» имеет фармакоэкономические преимущества перед препаратом этилметилгидроксипиридином сукцинатом.

Для определения экономической эффективности лечения хронической ишемии головного мозга (одного законченного клинического случая) был рассчитан коэффициент «затраты — эффективность» — CER, где за критерий эффективности приняли динамику по шкале MoCA, по шкале MMSE и по шкале депрессии Бека после терапии по результатам клинических исследований пациентов с ХИМ (табл. 2).

Показатели «затраты — эффективность» (CER) на основании динамики индекса MoCA после терапии были минимальны при терапии препаратом гидроксиникотиноилглутамата кальция (CERгидр = 63,63) (табл. 3). Наиболее экономически приемлемым с учётом коэффициента «затраты — эффективность» является применение гидроксиникотиноилглутамата кальция по динамике MoCA и по динамике опросника MMSE после терапии (CERгидр = 41,05). По данным анализа «затраты — эффективность» у пациентов с ХИМ более экономически целесообразным является назначение препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Таблица 1

**Итоговая стоимость болезни на различных лекарственных препаратах
на курс лечения хронической ишемии головного мозга**

Table 1

The total cost of the disease for various medications for a course of treatment for chronic cerebral ischemia

Препарат	Средняя доза/уп. на курс лечения	Стоимость терапии на 1 пациента, руб.
Гидроксиникотиноилглутамата кальция	25 мг № 3	3 900
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	-	-
Парентерально	500 мг № 15	3 600
Перорально	750 мг № 60	3 505
Весь курс терапии	-	7 105

Таблица 2

**Результаты применения различных статистических моделей сравнения эффективности препаратов
для лечения хронической ишемии головного мозга**

Table 2

**Results of application of various statistical models for comparison of effectiveness
of drugs for treatment of chronic cerebral ischemia**

Критерий оценки	Гидроксиникотиноилглутамат кальция	Этилметилгидроксипиридин сукцинат
Динамика по шкале MoCA после терапии	61,29%	51,4%
Динамика по шкале депрессии Бека после терапии	36,1%	68,7%
Динамика по шкале MMSE после терапии	95%	-
Динамика по шкале SF-36	20 баллов	4 балла

Таблица 3

**Затраты на единицу эффективности на основании динамики показателей эффективности
при различных методах терапии**

Table 3

Costs per unit of effectiveness based on the dynamics of performance indicators for various therapies

CER	I группа, Гидроксиникотиноилглутамат кальция	II группа, Этилметилгидроксипиридин сукцинат
Динамика MoCA после терапии	63,63	138,22
Динамика шкале депрессии Бека после терапии	108,03	103,42
Динамика MMSE после терапии	41,05	-

Показатели «затраты — полезность» (CUR) на основании динамики шкалы SF-36 после терапии были минимальны при терапии препаратом гидроксиникотиноилглутамата кальция (CUR_{гидр} = 195,0) и максимальны на препарате этилметилгидрокси-

пиридина сукцинат (CUR_{этил} = 1776,25) (табл. 4). По данным анализа «затраты — полезность» у пациентов с ХИМ более экономически целесообразным является назначение препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Показатели «затраты — полезность» (CUR) при различных методах терапии

Table 4

Cost — utility indicators (CUR) for various therapies

CUR	I группа, Гидроксиникотиноилглутамат кальция	II группа, Этилметилгидроксипиридин сукцинат
Динамика по шкале SF-36	195,0	1 776,25

Заключение / Conclusion

Актуальность проблемы фармакотерапии пациентов с ХИМ обусловлена необходимостью постоянного совершенствования подходов к рациональному применению лекарственных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, рекомендациями ВОЗ, что является одним из главных компонентов национальной лекарственной политики. Рациональная фармакотерапия оказывает существенное влияние не только на качество жизни пациента, но и на стоимость лечения, включая затраты со сто-

роны как пациента, так и государства на терапию. В таких условиях всё большее значение приобретают экономические аспекты рационального использования ресурсов здравоохранения, а фармакоэкономические параметры являются определяющими при выборе тактики лечения больных.

В связи с этим изучение клинико-экономических аспектов терапии ХИМ является важнейшим составляющим звеном при оказании качественной медицинской помощи пациентам с таким заболеванием, и приобретает всё больший интерес в современном медицинском сообществе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Хохлов А. Л. — интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Киселев А. В. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; Стовбун С. В. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, Спешилова С. А. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; Лилеева Е. Г. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>
РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

Khokhlov AL — interpretation of results, editing, final approval of the manuscript; Kiselev AV — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, formatting the article; Stovbun SV — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, Speshilova SA — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, the design of the article; Lileeva EG — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>
RSCI SPIN code: 9389–8926

Киселев Алексей Витальевич — к. м. н., с. н. с. лаборатории химической физики биосистем (0152) ФИЦ ХФ РАН, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>
РИНЦ SPIN-код: 1579–4824

Стовбун Сергей Витальевич — д. ф.-м. н., зав. лабораторией химической физики биосистем (0152) ФИЦ ХФ РАН, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

Спешилова Светлана Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-2803>

Лилеева Елена Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, зав. базовой кафедрой инновационной фармации ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
Автор ответственный за переписку
e-mail: elileeva2006@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6048-8974>

Alexey V. Kiselev — PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Chemical Physics of Biosystems (0152) FRCCP RAS, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>
RSCI SPIN code: 1579–4824

Sergey V. Stovbun — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Head of the Laboratory of Chemical Physics of Biosystems (0152) FRCCP RAS, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

Svetlana A. Speshilova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-2803>

Elena G. Lileeva — PhD, Cand. Sci. (Med), Head of the Basic Department of Innovative Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: elileeva2006@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6048-8974>

Список литературы / References

1. Управление и экономика фармации: учебник / ред. В. Л. Багирова. — М.: Медицина, 2004. — 720 с. [Management and economics of pharmacy: textbook / ed by VL Bagirov. Moscow: Medicine, 2004. (In Russ.). ISBN 5-225-04120-5.
2. Андрианова Г.Н. Фармакоэкономика [Текст]: уч. пособие / Андрианова Г.Н., Каримова А.А., Бадаев Ф.И.; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017. — 196 с. [Andrianova GN. Pharmacoeconomics [Text]: textbook / Andrianova GN, Karimova AA, Badaev FI; FSBEI USMU MOH Russia. Yekaterinburg: Publishing House of UGMU, 2017. (In Russ.). ISBN 978-5-89895-828-2.
3. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Женева. — М.: ВОЗ, Медицина; 1995. — 924 с. [ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Health-related Problems. 10th revision. Geneva. Moscow: WHO, Medicine; 1995. (In Russ.).]
4. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. — М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. — 154 с. [Moribidity of the entire population of Russia in 2023: statistical materials. Deev IA, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. Moscow: FSBI "TSNIOIZ" MOH Russia, 2024. (In Russ.).]
5. Резолюция Совета экспертов по теме «Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга», 31 марта 2023 г. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):139-143. [Resolution of the Council of Experts on the topic "New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia", March 31, 2023. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):139-143. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-139-143.
6. Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):5-11. [Cherdak MA, Mkhitarian EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):5-11. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20241240425.
7. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(4):106-114. [Amelina IP, Solov'eva ÈYu. Oxidative stress and inflammation as links in a chain in patients with chronic cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):106-114. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2019119041106.
8. Демьяновская Е.Г., Васильев А.С., Шмырев В.И. Когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста. *Лечащий Врач*. 2023;5(26):48-54. [Demyanovskaya EG, Vasiliev AS, Shmyrev VI. Cognitive impairment in young and middle-aged patients. *Lechaschi Vrach*. 2023;5(26):48-54. (In Russ.). doi: 10.51793/OS.2023.26.5.008.
9. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):61-67. [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):61-67. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67.
10. Парфенов В.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский совет*. 2020;(8):39-45. [Parfenov VA. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):11-17. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-11-17.
11. Малявин А.Г., Танащян М.М., Адашева Т.В., и др. Междисциплинарный подход к оценке риска возникновения нарушений мозгового кровообращения. Резолюция Экспертного совета Российского

- научного медицинского общества терапевтов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(9):96-99. [Malyavin AG, Tanashyan MM, Adasheva TV, et al. An interdisciplinary approach to assessing the risk of cerebrovascular accidents. Resolution of the Expert Council of the Russian Scientific Medical Society of Therapists. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(9):96-99. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202412409196.
12. Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А., Чугунов А.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практике терапевта. *Терапия*. 2022;8(9):152-162. [Kamchatnov PR, Cheremin RA, Skipetrova LA, Chugunov AV. Cognitive disorders of vascular genesis in the practice of a therapist. *Therapy*. 2022;8(9):152-162. (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2022.9.152-162.
 13. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;5:45-49. [Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021;5:45-49. (In Russ.)].
 14. Шишкова В.Н., Приходько В.А., Оковитый С.В. Выбор современного нейропротекторного препарата как базовая стратегия в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Медицинский Совет*. 2023;(10):41-49. [Shishkova VN, Prikhodko VA, Okovityi SV. The choice of a modern neuroprotective drug as a basic strategy in the treatment of chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(10):41-49. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2023-232.
 15. Локшина А.Б., Захаров В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24-28. [Lokshina AB, Zakharov VV. Practical algorithms for managing patients with chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2019;15(19):24-28. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28.
 16. Кашин А.В. Эффективность и безопасность мексидола в лечении когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:36-38. [Kashin AV. Efficacy and safety of mexidol in the treatment of cognitive dysfunction in patients with ischemic stroke. *Bulleten' Eksperimental'noy Biologii i Mediciny*. 2012;1:36-38. (In Russ.)].
 17. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):119-124. [Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu, et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):119-124. (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro202012006119.21.
 18. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Применение Мексидола у пациентов с легкими (умеренными) когнитивными нарушениями: результаты метаанализа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):82-88. [Zakharov VV, Vakhnina NV. The use of Mexidol in patients with mild (moderate) cognitive impairment: results of a meta-analysis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):82-88. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202412401182.
 19. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М., и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. [Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.)]. doi: 17116/jnevro20211211117.
 20. Соловьева Э.Ю., Амелина И.П., Киселев А.В., Стовбун С.В. Новое поколение глутаматергических модуляторов в лечении цереброваскулярной патологии. *Нервные болезни*. 2023;2:44-52. [Solovyova EYu, Amelina IP, Kiselyov AV, Stovbun SV. New Generation of Glutamatergic Modulators in the Treatment of Cerebrovascular Disease. *Nervous diseases*. 2023;2:44-52. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2226-0757-2023-2-44-52.
 21. Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Сайхунов М.В., и др. Наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения препарата Ампасе у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(10):75-80. [Zhitkova YuV, Gasparyan AA, Saihunov MV, et al. Observational study of the efficacy and safety of the drug Ampasse in patients with moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(10):75-80. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202312310175.
 22. Granzotto A, Canzoniero LMT, Sensi SL. A Neurotoxic Ménage-à-trois: Glutamate, Calcium, and Zinc in the Excitotoxic Cascade. *Front Mol Neurosci*. 2020 Nov 26;13:600089. doi: 10.3389/fnmol.2020.600089.
 23. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений. — М.: Издательство МЕДпресс-информ; 2019. [Levin OS. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2019. (In Russ.)].
 24. Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, et al. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jul 13;13:654931. doi: 10.3389/fnagi.2021.654931.
 25. Киселев А.В., Котов А.С., Михалева М.Г. и др. Ампакины — новый подход к нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):54-62. [Kiselev AV, Kotov AS, Mikhalova MG, et al. Ampakines — a promising approach to neuroprotection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(9):54-62. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202212209154.
 26. Киселев А.В., Вострикова Е.В., Калинина Т.С., Стовбун С.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ампасе в терапии хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):21-25. [Kiselev AV, Vostrikova EV, Kalinina TS, Stovbun SV. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampasse in the treatment of chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):21-25. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911904121.
 27. Скородец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б., и др. Эффективность и безопасность терапии препаратом ампасе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):26-32. [Skoromets AA, Kotov SV, Voronkov PB, et al. Efficacy and safety of treatment with ampasse: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):26-32. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202112105126.
 28. Бельская Г.Н., Сахарова Е.В., Кирьянова Е.А., и др. Возможности нейропротекторной терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга. «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа», 2024;14(2):175-182. [Belskaya GN, Sakharova EV, Kiryanova EA, et al. Possibilities of neuroprotective therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe*. 2024;14(2):175-182. (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2024.14.2.046.
 29. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А., и др. Фармакоэкономический анализ нейропротекторов, применяемых в терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):60-68. [Yagudina RI, Kulikov AYu, Krylov VA, et al. Pharmacoeconomic analysis of the neuroprotective medicines in the treatment of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(7):60-68. (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro201911907174.
 30. Левин О.С., Вознюк И.А., Иллариошкин С.Н., и др. Когнитивные нарушения и тактика применения препарата Церебролизин. Резолюция международного совета экспертов (12 мая 2023 г.). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):121-130. [Levin OS, Voznyuk IA, Illarioshkin SN, et al. Cognitive impairment and tactics of using the drug Cerebrolysin. Resolution of the International Council of Experts (May 12, 2023). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(9):121-130. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2023123091121.