

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ**  
**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Заместитель председателя Ученого  
медицинского совета Департамента  
здравоохранения города Москвы

Л.Г. Костомарова

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый заместитель руководителя  
Департамента здравоохранения  
города Москвы

Н.Ф. Плавунев

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ  
ВОЗРАСТЕ**

**Методические рекомендации №**

Главный внештатный детский специалист  
невролог Департамента здравоохранения  
города Москвы

Т.Т. Батышева

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**Москва**

**2013**

**Учреждение разработчик:** ГКУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы»

**Составители:** кандидат медицинских наук, врач-невролог организационно-методического отдела ГКУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» А.Н. Платонова; кандидат медицинских наук, заместитель директора ГКУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» по научной работе О.В. Быкова; ученый секретарь ГКУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» С.В. Глазкова, заведующий отделением биомеханики движения ГКУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» кандидат медицинских наук, Ю.А. Климов, директор ГКУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» Т.Т. Батышева.

**Рецензент:** доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства Здравоохранения России А.Н. Боголепова

**Назначение:** для педиатров, неонатологов, неврологов амбулаторных и стационарных ЛПУ педиатрического профиля

Данный документ является собственностью Департамента Здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

## Актуальность проблемы

Когнитивные расстройства у взрослого населения в рамках неврологических заболеваний, а также как естественный возрастной процесс широко освещены в специальной литературе. В то же время, нарушения когнитивных функций в педиатрическом возрасте, значительно менее изучены специалистами, хотя они встречаются не менее чем у 20% детей и подростков. Распространенность расстройств речи и языковых функций, включая нарушения чтения и письма, выявляется у 5–20% детей и подростков [38].

**Когнитивные функции** – это наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К таким функциям относятся память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности. Развитие когнитивных нарушений связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций.

По современным представлениям, **память** – это способность головного мозга усваивать, сохранять и воспроизводить необходимую для текущей деятельности информацию. Различают 3 вида памяти – кратковременную, которая длится 1–3 минуты, память на недавние события (длится 5–10 минут) и память на отдаленные события. **Внимание** – это процесс, с помощью которого отбирается и затем обрабатывается информация. Выделяют произвольное (волевое), непроизвольное (неволевое) и послепроизвольное (сначала человек ставит цель, а потом уже заинтересовывается сам) виды внимания. Внимание необходимо для отбора значимых воздействий, удерживания данной деятельности, пока не достигнута цель, регуляции и контроль. Свойствами внимания являются: 1) концентрация внимания, 2) объем внимания, 3) переключение внимания, 4) распределение внимания, 5) устойчивость внимания и 6) рассеянность внимания.

Наряду с нарушениями памяти и внимания у детей имеется недостаточная сформированность **управляющих функций**. Управляющие функции позволяют ребенку поддерживать необходимую для достижения поставленных целей психологическую установку.

Еще одной из главных когнитивных функций является **речь**. Чаще всего расстройства речи манифестируют в раннем возрасте. В тяжелых случаях речевых нарушений ребенок не только не может ясно и четко говорить сам – он плохо воспринимает и усваивает чужую звучащую речь, с трудом строит фразы и предложения, имеет ограниченный словарный запас. Это касается как активного словаря (осмысленно употребляемые в речи слова), так и пассивного (слова речи других людей, воспринимаемые на слух). Как показали специальные исследования, 25% четырехлетних детей страдают серьезными нарушениями в речевом развитии. В середине 70 годов дефицит речи наблюдался только у 4% детей того же возраста. За 20 последних лет число речевых нарушений возросло более чем в шесть раз [19]. Речевые расстройства наблюдаются у 70–80% детей с церебральными параличами. Если своевременно не принять должные меры к исправлению речи, у ребенка возникают серьезные проблемы общения со сверстниками и взрослыми и, как следствие, развитие всевозможных комплексов, препятствующих обучению, раскрытию умственного и творческого потенциала.

Когнитивные дефекты у детей обусловлены широким спектром факторов и возникают вследствие перенесенных заболеваний с повреждением головного мозга в пре-/пери- и

постнатальном периодах: ишемическое поражение мозга, энцефалит, травмы головного мозга, наследственные нарушения обмена и хромосомные болезни, мальформации (дизгенезии) головного мозга, артериопатии, дегенеративные и демиелинизирующие заболевания, при эпилепсии. Транзиторные или стойкие нарушения познавательной (когнитивной) сферы у детей могут сопровождать многие заболевания, как острые, так и хронические, различные по этиологии и патогенезу. Дисфункция психоневрологического развития отмечается у 30–56% здоровых школьников [38].

Оказание помощи детям с когнитивными нарушениями носит комплексный и индивидуальный подход, объединяя немедикаментозные и медикаментозные методы. При комплексной реабилитации любых нарушенных сфер жизнедеятельности детей дошкольного и школьного возраста основные усилия всех специалистов направлены на коррекцию интеллектуально-мнестического дефицита, нарушающего общение и обучение детей. Не только своевременная диагностика когнитивных нарушений, но и оценка уровня компенсаторных возможностей, адекватная медико-психологическая помощь в значительной мере снижают степень психоэмоционального дискомфорта и значительно повышают социальные возможности ребенка.

### **Основные подходы к терапии когнитивных нарушений**

Оказание помощи детям с когнитивными нарушениями носит комплексный и индивидуальный подход, объединяя немедикаментозные и медикаментозные методы. Традиционно для лечения когнитивных расстройств применяются средства, относящиеся к группе ноотропных препаратов. Ноотропы – группа лекарственных средств, которые различаются по своему составу и механизмам действия, но имеют ряд общих свойств. В результате улучшения метаболизма и межнейронной передачи в центральную нервную систему (ЦНС) ноотропные препараты улучшают умственную деятельность, внимание, речь, активизируют процессы обучения (ноотропное действие); улучшают память, способность к воспроизведению информации и переводу текущей информации в долговременную память (мнемотропное действие); снижают потребность нейронов в кислороде при гипоксии (антигипоксическое действие), а также повышают устойчивость ЦНС к неблагоприятным факторам: гипоксии, интоксикациям и другим экстремальным воздействиям (церебропротективное и адаптогенное действие).

Для коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у детей в России широко используют ноотропные препараты, которые в результате стимуляции метаболических процессов и межнейронной передачи в ЦНС улучшают умственную деятельность, внимание, память, способность к воспроизведению информации, снижают потребность нейронов в кислороде при гипоксии, повышают устойчивость ЦНС к воздействию неблагоприятных факторов. Эти препараты не только позитивно влияют на когнитивные функции, но и способствуют нормализации поведения, коррекции эмоциональных и поведенческих расстройств [43]. За рубежом применение препаратов ноотропного действия с целью коррекции познавательных нарушений у детей до сих пор остается темой дискуссий. Основными аргументами против медикаментозной коррекции когнитивных расстройств в детской неврологической практике являются отсутствие доказательных исследований ее эффективности в условиях формирующейся интеллектуально-мнестической деятельности и убедительных данных о безопасности применения таких лекарственных средств у пациентов

моложе 18 лет [2, 38, 44].

Не менее актуальными в современной клинической практике являются правовые аспекты назначения препаратов нейротрофического ряда, так как большая часть препаратов, активно рекомендуемых детскими неврологами, согласно аннотации, противопоказана в педиатрическом возрасте.

**Ноотропы** (от греч. noos - разум, мышление, tropos - направление) - составляют особую группу лекарственных препаратов, специфический эффект которых определяется способностью активировать высшую интегративную деятельность мозга, улучшать процессы памяти. В более широком смысле ноотропные препараты можно определить как вещества, способные улучшать когнитивные функции, процессы обучения, памяти, мышления, интеллектуальные способности и у здоровых лиц, и при различных заболеваниях. В зарубежной литературе в качестве синонима иногда используют термин "усилитель когнитивных функций" (cognitive enhancer). Сам термин «ноотропы» (греч., noos - мышление, разум; tropos - направление) был предложен в 1972г., в отношении препарата пирацетам (ноотропил).

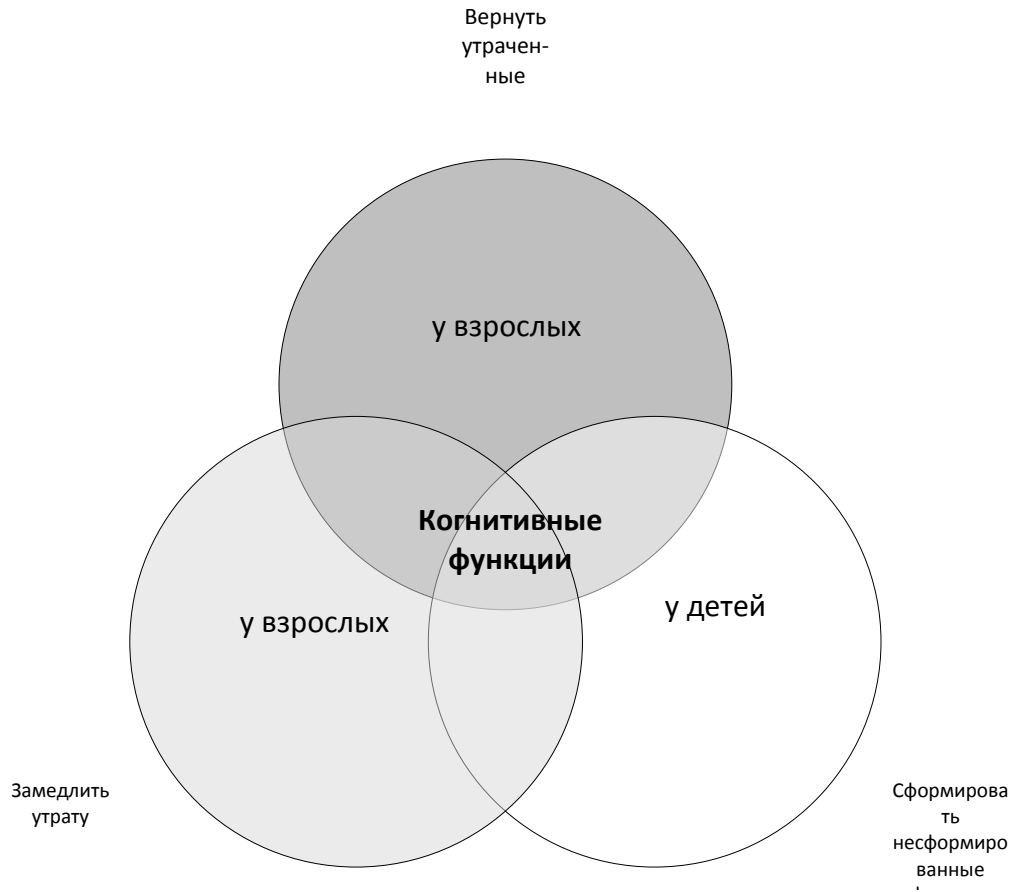
По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2010), ежегодно в мире рождается около 78 млн. детей с патологией центральной нервной системы (ЦНС), что нередко оканчивается в первые годы жизни психо-рече-моторной задержкой и слабоумием. Европа тратит 75 млрд. евро ежегодно на лечение нарушений когнитивных функций [31].

### **Цели и задачи нейротрофической терапии в детском и подростковом возрасте**

Нейротрофическая терапия, применяющаяся во взрослой неврологической практике, как правило, имеет достаточно конкретные цели и задачи: если речь идет о какой-то катастрофе, повлекшей за собой утрату когнитивных функций (например, ОНМК), мы стремимся с помощью нейротрофического лечения максимально вернуть больному утраченное, а если речь идет о текущем нейродегенеративном заболевании (например, сосудистая деменция) мы стремимся замедлить процесс потери познавательных функций. И в том и в другом случае, существует некий исходный когнитивный уровень, к которому мы будем стараться вернуться с помощью медикаментозного лечения.

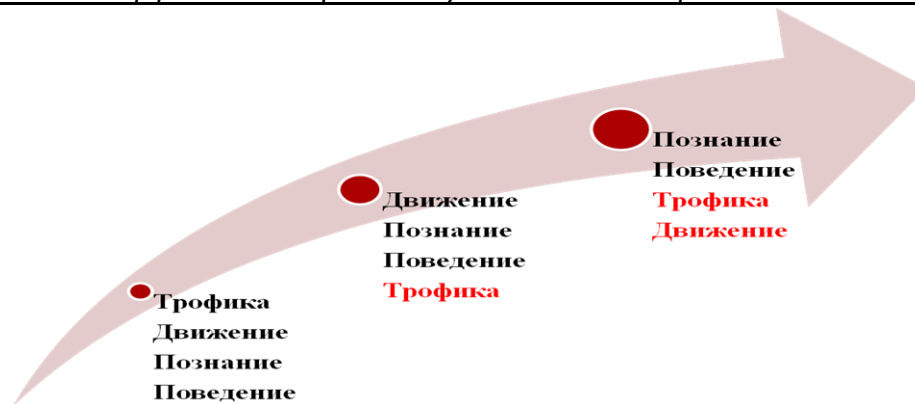
В педиатрической неврологической практике, чаще всего, такого исходного уровня не существует, и с помощью нейротрофических препаратов мы движемся вперед «вслепую», не имея возможности определить индивидуальный потенциальный уровень когнитивного развития ребенка, к которому надо стремиться. Поэтому так сложно бывает определить эффективность препаратов нейротрофического действия у детей и подростков.

Чем старше становится пациент, тем избирательнее наши запросы к нейротрофической терапии как к нейротрофической терапии. Так, в возрасте до года основные задачи, которые мы ставим перед нейротрофическими препаратами - это добиться положительных результатов в двигательном и психоречевом развитии. Однако с возрастом, особенно в подростковом возрасте, целью нейротрофического лечения является улучшение познавательных и поведенческих функций, минимально затрагивая двигательную часть, которая приводит к возможному нежелательному психомоторному и сексуальному растормаживанию, нарушению сна, агрессии.



**Рисунок 1. Цели нейротрофической терапии у детей и подростков**

Невостребованные эффекты с возрастом уходят в категорию нежелательных явлений



**Рисунок 2. Возрастные аспекты основных эффектов нейротрофической терапии**

**Наиболее частые ошибки при назначении нейротрофических препаратов у детей и подростков**

- Незнание химического состава препарата
- Незнание биоаналогов препарата
- Незнание правовой основы назначения препаратов
- Незнание доз, суточного режима, возрастных аспектов и продолжительности назначения препаратов
- Незнание спектра безопасности
- Непонимание глобальной цели нейротрофического лечения

### Классификация

Наиболее популярна в нашей стране классификация ноотропных препаратов Т.А. Ворониной, С.Б. Середина [4], в которой все препараты разделены на две большие группы.

**I. Препараты с доминирующими или преимущественными мнестическими эффектами (истинные ноотропы)**

1.1. Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы), преимущественно

метаболического действия (пирацетам<sup>®</sup>, фенилоксипирролидинацетамид<sup>®</sup> и др.).

1.2. Холинэстеразные препараты.

1.2.1. Усиление синтеза ацетилхолина и его выброса (холин хлорид, фосфотидил–серин, лецитин, ацетил–L–карнитин и др.).

1.2.2. Агонисты холинэргических рецепторов (оксотреморин, бетанехол, спиропиперидины и др.).

1.2.3. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, такрин, амиридин, галантамин, эртастигмин и др.).

1.2.4. Вещества со смешанным механизмом действия (деманол, ацеглутамат, фактор роста нерва, бифемалан и др.).

1.3. Нейропептиды и их аналоги (метионил–глутамил–гистидил–фенилаланил–пролил–глицил–пролин (семакс<sup>®</sup>, минисем<sup>®</sup>), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин<sup>®</sup>), комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи (церебролизин<sup>®</sup>), депротеинизированный гемодериват крови телят (актовегин<sup>®</sup>), АКТГ, эбиратид, соматостатин, вазопрессин, тиролиберин, субстанция P, ангиотензин II, холецистокинин 8, пептидные аналоги пирацетама и др.).

1.4. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (глутаминовая кислота, милацемид, глицин, D–циклосерин, нооглютил).

## **2. Ноотропные препараты смешанного действия с широким спектром эффектов («нейропротекторы»).**

2.1. Активаторы метаболизма мозга (депротеинизированный гемодериват крови телят (актовегин<sup>®</sup>), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин<sup>®</sup>), гексобендин+этамиван+этофиллин (инстенон<sup>®</sup>), ацетил–L–карнитин, фосфатидилсерин, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные и др.).

2.2. Церебральные вазодилататоры (винпоцетин, винкамин, ницерголин и др.).

2.3. Антагонисты кальция (нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.).

2.4. Антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат, эксифон, пиритинол (энцефабол<sup>®</sup>), атеровит, меклофеноксат, токоферол), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин<sup>®</sup>).

2.5. Вещества, влияющие на систему ГАМК (гаммалон (аминалон), гопантеновая кислота (пантокальцин<sup>®</sup>, пантогам<sup>®</sup>), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), лигам, никотинамид, гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут, анвифен<sup>®</sup>), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин<sup>®</sup>), фенилоксипирролидинацетамид<sup>®</sup>, натрия оксибутират, нейробутал<sup>®</sup> и др.).

2.6. Вещества из разных групп (тенотен детский, этимизол, оротовая кислота, метилглюкооротат, оксиметацил, беглимин, цереброкраст, женьшень, экстракт гинкго билоба, лимонник и др.).

### **Классификация ноотропов по химическому составу:**

**Рацетамы.** Производные пирролидина: пирацетам и др.

**Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина):** деанола ацеглутамат, меклофеноксат.

**Производные пиридоксина:** пиритинол (энцефабол<sup>®</sup>), биотредин<sup>®</sup>.



**Производные и аналоги ГАМК:** гамма-аминомасляная кислота (аминалон®), никотиноил-ГАМК (пикамилон®), гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут®, анвифен®), гопантенная кислота (пантокальцин®, пантогам®), кальция гамма-гидроксипутират.

**Цереброваскулярные средства:** Ginkgo biloba.

**Нейропептиды и их аналоги:** Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс®), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин®), комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи (церебролизин®).

**Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот:** глицин, биотредин®.

**Производные 2-меркантобензимидазола:** этилтиобензимидазола гидробромид (бемитил).

**Витаминоподобные средства:** идебенон.

**Полипептиды и органические композиты:** Полипептиды коры головного мозга скота (кортексин®), комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи (церебролизин®), депротеинизированный гемодериват из крови телят (актовегин®).

**Вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия:**  
**корректоры нарушений мозгового кровообращения:** ницерголин, винпоцетин, ксантинола никотинат, винкамин, нафтидрофурил, циннаризин; **антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в релиз-активной форме:** Тенотен детский; **общетонизирующие средства и адаптогены:** ацетиламиноянтарная кислота («янтарная кислота»), экстракт женьшеня, мелатонин, лецитин.

**Психостимуляторы:** сальбутиамин;

**Антигипоксанты и антиоксиданты:** оксиметилэтилпиридина сукцинат; ацефен и его производные.

Воздействие на нейрон ноотропами представлено тремя механизмами[7]:

- ☐ **нейротрофичность** — естественный процесс, подразумевающий пролиферацию клеток и их миграцию, дифференцировку, выживание;
- ☐ **нейропротекция** — это индуцированный механизм, противодействующий повреждающим факторам;
- ☐ **нейропластичность** — процесс постоянной регенерации в случае естественного или патологического повреждения.

### Механизм действия ноотропных препаратов

#### 1. Влияние на обмен медиаторов.

**Воздействие на ГАМК-ергическую систему** - пирацетам (ноотропил®), гопантенная кислота (пантокальцин®/пантогам®), гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут), оксибутират натрия, фенилоксопирролидинилацетамид, нооглютил, дипептиды пирролидинкарбоновых кислот, никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), бемитил, гаммалон (аминалон), цереброл® **или путем стимуляции метаболизма в других нейромедиаторных системах мозга** - меклофеноксат, мефексамид, модафинил, адрафинил, деманол, деанол, тонибрал, ципроденат, пирусуданол, бифемелан, левокарнитин, цереброкраст, пиритинол (энцефабол®), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин®), комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи (церебролизин®); в том числе активации центральных холинергических процессов,

**например, вследствие обратимой блокады холинэстеразы (такрин, амиридин и др.) или прямого центрального холинопозитивного эффекта** (ареколин, цитиколин, холиналфосцерат, деанол и др.);

**2. Вазотропное действие.** Ангиопротекторы, оказывают комплексное влияние, включающее улучшение реологических свойств крови, усиление мозгового кровотока, потребления нервными клетками кислорода, утилизацию глюкозы и накопление АТФ в мозге. К ним относятся алколоиды спорыньи (дигидроэрготамин) дигидроэрготоксин, ницерголин, дигидроэргокриптин+кофеин (вазобрал®) и др.), производные барвинка и ксантина (винпоцетин, компламин, пентоксифиллин, винкапан винкамин), нафтидрофурил, циннаризин, флунаризин, гидергин, нимодипин, гексобендин+этамиван+этофиллин (инстенон®) и др.

**3. Неспецифическое усиление метаболических процессов в организме в целом,** т.е. общего активирующее и адаптогенное действия - витамины (аскорбиновая кислота, витамины группы В); антиоксиданты препараты, ингибирующие свободнорадикальные реакции перекисное окисление липидов (альфатокоферол – витамин Е, этилметилгидроксипиридина сукцинат, идебенон, эмоксипин, убихинон); аминокислоты (глутаминовая, аспаргиновая, метионин); анаболические стероиды; некоторые гормоны, особенно синтетические тиролиберины, аналоги тиреотропинрелизинггормона (TRH) (либерол, пиладокс, эзотирелин, азетирелин и др.) и "мнемотропные гормоны" (АКТГ, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс®), вазопрессин); тиоловые противоядия (унитиол, дикаптол); антагонисты кальция (нимодипин, никардипин, верапамил и др.); фосфорные препараты (димефосфон® и др.); глюкоза; оротовая кислота, цитохром С, АТФ и другие препараты.

### Клиническая активность ноотропных препаратов

А.И. Нисс (1984) выделил 12 параметров клинической активности нейрометаболических стимуляторов. Необходимо учитывать, что некоторые действия (выделены жирным шрифтом) - универсальны для всех препаратов нейротрофического ряда, а все остальные эффекты - избирательны для каждого отдельно взятого препарата.

**Таблица 1. Параметры клинической активности нейротрофических препаратов**

1	Психостимулирующее действие	Влияние на аппатию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность	Пирацетам, пиритиноли(энцефабол®), меклофеноксат, гексобендин+этамиван+этофиллин (инстенон®), гаммалон (аминалон), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин®),
2	<b>Антиастеническое действие</b>	<b>Влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической</b>	<b>Все классы НП</b>

		<b>и физической астении</b>	
3	Седативное (транквилизирующее) действие	Влияние на раздражительность, эмоциональную слабость	тенотен детский (релиз активная форма АТ к мозгоспецифическому белку S-100) гопантенная кислота (пантокальцин®/пантогам®), аминифенилмасляная кислота (фенибут), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи (церебролизин®)
4	Антидепрессивное действие	Влияние на сниженное настроение	пиритинол (энцефабол®), пирацетам, гексобендин+этамиван+этофиллин (инстенон®), комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи (церебролизин®), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин®)
5	<b>Действие, повышающее уровень бодрствования, ясность сознания</b>	<b>Влияние на угнетенное (оглушение, сопор, кома) и помраченное (делирий, спутанность) сознание</b>	<b>Все классы НП</b>
6	Антиэпилептическое действие	Влияние на эпилептическую пароксизмальную активность	гопантенная кислота (пантокальцин®/пантогам®), натрия оксибутират, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин®),
7	Ноотропное действие	<b>Влияние на задержку развития или на нарушение высших корковых функций, уровень суждений, критических возможностей, укрепление кортикального контроля субкортикальной активности</b>	<b>Все классы НП</b>
8	Мнемотропное действие	Влияние на память, обучаемость	<b>Все классы НП</b>
9	Адаптогенное действие	Влияние на толерантность к	<b>Все классы НП</b>

		различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам	
10	Вазовегетативное действие	Влияние на головные боли, головокружения, вегетативную неустойчивость в рамках церебрастенических синдромов	Все классы НП
11	Антипаркинсоническое действие	Влияние на экстрапирамидные паркинсонические расстройства.	гопантеновая кислота (пантокальцин®/пантогам®), пирацетам, пиритинол (энцефабол®), аминоксалиновая кислота (фенибут)
12	Антидискинетическое действие	Влияние на экстрапирамидные дискинетические расстройства	гопантеновая кислота (пантокальцин/пантогам), пирацетам, пиритинол (энцефабол), аминоксалиновая кислота (фенибут)

#### Общие показания к назначению нейротрофических препаратов у детей [21,23]:

- ☐ Задержка психического и речевого развития
- ☐ Когнитивные нарушения при органических поражениях головного мозга (в т.ч. последствия нейроинфекций, черепно-мозговых травм, генетической патологии) и невротических расстройствах
- ☐ Профилактика церебральных нарушений у новорожденных из групп повышенного риска (асфиксия или гипоксия в родах, нарушения питания из-за плацентарной недостаточности, недоношенности, инфекционных заболеваний матери и т.д.);
- ☐ Последствия перинатального поражения ЦНС
- ☐ Детский церебральный паралич
- ☐ Умственная отсталость
- ☐ Коматозные состояния сосудистого, травматического или токсического генеза;
- ☐ Синдром дефицита внимания и гиперактивности
- ☐ Нарушения памяти, головокружение, снижение концентрации внимания, эмоциональная лабильность и другие проявления астенического синдрома различного генеза
- ☐ Психоэмоциональные перегрузки, снижение умственной и физической работоспособности (для улучшения концентрации внимания и запоминания);

#### Дополнительные индивидуальные показания (не для всех препаратов)

☒ экстрапирамидные нарушения (в т.ч. миоклонус-эпилепсия, хорea Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Паркинсона), а также для лечения и профилактики экстрапирамидного синдрома (гиперкинетический и акинетический), вызванного приемом нейролептиков;

☒ нейрогенные расстройства мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез);

☒ неврозоподобные состояния (при заикании, преимущественно клонической форме, тиках, неорганическом энкопрезе и энурезе).

☒ астенические и тревожно-невротические состояния, тревожность, страх, невроз навязчивых состояний, психопатия.

☒ в составе комплексной терапии эпилепсии

☒ профилактика укачиваний

Важной особенностью многих ноотропов является их благотворное воздействие в составе комплексной терапии различных заболеваний. Например, они усиливают терапевтические эффекты некоторых антидепрессантов, антиконвульсантов, уменьшают последствия длительного приема нейролептиков.

При индивидуальном подборе терапии необходимо учитывать, что ноотропы с психостимулирующим эффектом желательно назначать в первой половине дня и, наоборот, препараты с седативным действием лучше перенести на вторую половину дня.

**Таблица 2. Классификация по сопутствующим эффектам**

Со стимулирующими свойствами	фенилксилопирролидинацетамид (фенотропил®), пиритинол (энцефабол®), пирацетам, ацефен, бемитил, ороцетам
С седативными свойствами	аминофенилмасляная кислота (фенибут), гопантеновая кислота (пантокальцин®/пантогам®), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), <u>пирацетам+циннаризин (фезам®)</u> , натрия оксибутират

### **Безопасность применения нейротрофических препаратов у детей и подростков**

Побочные эффекты при лечении нейротрофическими препаратами наблюдаются относительно редко, однако, они возможны и требуют пристального контроля. В отличие от психостимуляторов мобилизующего типа, ноотропы не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма, привыкания и фармакологической зависимости [21,23,28]. Следует учитывать, что отдаленные нежелательные явления нейротрофических препаратов не изучены, также как неизвестно их влияние на рост и развитие ребенка и подростка, особенно при пролонгированном применении, которое так распространено в отечественной клинической практике.

**Пирролидоновые производные (пирацетам и т.д.)-** механизм действия основан как на активации энергетического обмена, усилении синтеза РНК, белка, фосфолипидов, облегчении холинергической передачи, а также улучшении кровообращения в головном

мозге. Редко могут быть нервозность, повышенная раздражительность, нарушения сна (бессонница, реже сонливость), в связи с чем, не следует принимать производные пирацетама на ночь. В единичных случаях при применении пирацетама отмечается половое возбуждение, что особенно нежелательно при назначении препарата в подростковом возрасте. Иногда имеют место диспептические явления: тошнота, рвота, диарея, боли в животе.

Препараты, усиливающие холинергические процессы (холина альфосцерат (глиатилин)). **В организме данный препарат расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин используется на синтез ацетилхолина, а глицерофосфат — на синтез фосфатидилхолина нейрональных мембран. Из побочных эффектов, которые бывают крайне редко, могут быть тошнота, связанная, с активацией дофаминергической передачи и аллергические реакции.**

ГАМК-ергические препараты. **Механизм действия связан как с усилением энергетических процессов в головном мозге (активация ферментов цикла Кребса, повышение утилизации глюкозы клетками мозга), так и с улучшением церебрального кровотока. Аминофенилмасляная кислота (фенибут), может вызывать бессонницу или наоборот сонливость, диспептические расстройства, головокружение, головную боль, чувство тревоги, жара, повышение температуры тела, аллергические реакции (ринит, конъюнктивит, кожную сыпь).**

**Глутаматергические препараты.** У детей на фоне приема глицина могут встречаться аллергические реакции.

**Нейропептиды и их аналоги.** Препарат метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс®), несмотря на то, что он является синтетическим аналогом АКТГ, лишен гормональной активности, в связи с чем отсутствуют системные побочные реакции. В редких случаях могут быть признаки местного раздражения слизистой оболочки носа.

**Полипептиды коры головного мозга скота (кортексин®)** - комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10000 Да (легко проникает через гематоэнцефалический барьер), а также аминокислот, витаминов и макро-и микроэлементов. Для извлечения пептидов из головного мозга скота используется метод уксусно- кислой экстракции. Затем экстракт подвергается многоступенчатой очистке для получения фракции полипептидов с молекулярной массой, не превышающей 10000 Да (10 кДа). Тщательная чистка активной субстанции кортексина® обеспечивает инфекционную и антигенную безопасность препарата (удаление инфекционных агентов, нуклеиновых кислот, амилоидов, функционально активных проонкогенов и других нежелательных примесей). **Комплекс пептидов из головного мозга свиньи (Церебролизин®)** представляет собой комплекс нейропептидов (15%) с молекулярной массой не более 10000 дальтон, свободных аминокислот (85%) и микроэлементов, полученных из головного мозга свиньи. Препарат редко может вызвать

возбуждение, диспептические расстройства, аллергические реакции. Обязательно врачи контролируют исходный статус пациента по эпилепсии с контролем **электроэнцефалограммы**, поскольку имеются данные о возможном провоцировании эпилептических приступов. Отдельно остановимся на препарате **Церебролизат®**, который многие врачи считают аналогом церебролизина®. Церебролизат® представляет собой гидролизат головного мозга крупного рогатого скота (коров), состоящий из высокомолекулярных нейропептидных фракций. Он несет потенциальную опасность в связи с возможностью переноса вируса губчатой трансмиссивной энцефалопатии коров («бешенства» коров), который вызывает у человека неизлечимое нейродегенеративное заболевание — болезнь Якоба-Крейцфельда. Церебролизат® нельзя вводить в вену, а при внутримышечном введении он часто вызывает выраженное местное раздражение. Назначение церебролизата® детям недопустимо [28].

**Антиоксиданты и антигипоксанты.** Депротенинизированный гемодериват крови телят (актовегин®) обладает хорошей переносимостью и в редких случаях может вызывать аллергические реакции. Пиритинол (энцефабол®) редко вызывает диспептические расстройства, диарею, потерю аппетита, нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз, холестаза), нарушения сна или психомоторное возбуждение, головную боль, головокружение, аллергические реакции.

**Блокаторы кальциевых каналов.** Циннаризин - может вызывать сонливость, повышенная утомляемость, головная боль, экстрапирамидные расстройства (тремор конечностей и повышение мышечного тонуса, гипокинезия), депрессия, сухость во рту, боль в эпигастриальной области, диспепсия, холестатическая желтуха, повышенное потоотделение, красный плоский лишай (крайне редко), аллергические реакции, снижение АД, увеличение массы тела, развитие волчаночноподобного синдрома.

**Церебральные вазодилататоры.** Прием гексобендин+этамиван+этофиллин (инстенона®) может вызывать головную боль, гиперемию лица, снижение АД.

**Маслова О.И.(2000) выделяет следующие основные принципы лечения ноотропами [19]:**

1. На курс лечения одновременно не назначать более 1–2 препаратов ноотропного действия.
2. Обязательно знание синонимов, аналогов и торговых названий лекарств, во избежание одномоментного назначения одного и того же средства.
3. Между повторными курсами ноотропов целесообразна пауза в 1–3 месяца, для проявления последействия и закрепления эффекта.
4. Назначение препарата проводится с постепенным увеличением дозы в течение 1–2 нед, приемом возрастного максимума в течение 3–12 нед и постепенным снижением дозы в течение 1–2 нед.
5. При гиперактивном поведении возможно использование корректоров поведения, анксиолитиков, седатиков.
6. При некупированных приступах возможно использование гопантеновой кислоты и глицина в качестве нейрометаболиков, ноотропов.
7. Прием ноотропов проводится в утренние и дневные часы.
8. Доза и длительность приема ноотропа прямо пропорциональны уровню и тяжести неврологического дефицита с учетом возраста и веса ребенка.
9. Целесообразно использование монотерапии адекватной дозой препарата (без ее занижения).

10. Индивидуализировать выбор пути введения препарата (предпочитая безинъекционные) – перорально, сублингвально, интраназально.

**Таблица 3. Список наиболее используемых нейротрофических препаратов, разрешенных к применению в детском возрасте [21,23]**

Торговое название	МНН	Форма выпуска	Возрастная дозировка для детей	Возрастные ограничения
Актовегин®	депротеинизированный гемодериват крови телят	Таб. 200мг, №50 Р-р для инъекций 40 мг/мл, фл по 2мл,5мл,10мл, № 5, 10, 25 Р-р для инфузий 4мг/мл(1 г/фл), 8 мг/мл(2 г/фл), фл 250 мл	4-8 мг/кг/сут	нет
Аминалон (гаммалон)	гамма-аминомасляная кислота	Таб 250 мг, №100	1–3 лет — 1–2 г/сут, 4–6 лет — 2–3 г/сут, старше 7 лет — 3 г/сут. Суточную дозу делят на 3 приема.	нет
Биотредин®	биотредин	<b>Таб. подъязычные:</b> пиридоксин 5 мг, треонин 100 мг	по 2 мг/кг, <b>подросткам и взрослым</b> - по 1 таблетки 2-3 в течение 3-10 дней. При необходимости курс повторяют 3-4 и более раз в год.	нет
Вазобрал	дигидроэргокриптин+Кофеин	р-р д/приема внутрь 1 мг+10 мг/1 мл: фл. 50 мл таб 4 мг+40 мг, №30	По1/2-2 таб. или по 2-4 мл (1-2 пипетки) 2 раза/сут. Во время еды, с небольшим количеством воды.	нет
Глиатилин (Церепро)	холина альфосцерат	Капс 400 мг, №14 Амп 1000мг/4мл, №3	в/м 1-4 мл, в течение 10 суток Перорально по 100-400 мг*2-3 р/д	нет
Глицин	глицин	таблетки подъязычные 100 мг: 50 шт.	<b>до 3 лет</b> -по 50 мг 2-3 р/д 7-14 дней, затем по 50 мг 1 раз в день 7-10 дней. <b>после 3 лет</b> по 100 мг 2-3 р/д, курс 7- 30 дней. Повторный курс через 30 дней. При <i>нарушениях сна</i> - за 20 мин до сна по 50-100 мг	нет
Димефосфон®	диметилкобуптилфосфонилдиметилат	р-р д/приема внутрь 15%: фл. 100 мл	<i>Внутрь</i> (детям рекомендуется запивать молоком, фруктовым соком, сладким чаем; обладает горьким вкусом), 30-50 мг/кг 1-4 <b>раз</b> /сутки	12 лет
Инстенон®	гексобендин+Эта миван+Этофиллин	Таб 20+50+60мг, №30 Таб. Форте 60+100+60мг, №50 Р-р для в/в, в/м введения 2мл, №5	<b>Внутрь</b> по 1-2 таб. 3р/д или по 1 таб. Форте 3р/д. Курс от 6 нед.	Нет



Когитум	ацетиламиноянтарная кислота	Раствор для приема внутрь 25 мг/мл, фл 10 мл, № 10, 30	<b>Перорально от 7 до 10 лет</b> по 1 ампул/сут утром, днем <b>от 10 до 18 лет</b> по 2 ампулы/сут утром, днем <b>Курс 3 недели.</b>			7 лет
Кортексин®	полипептиды коры головного мозга скота	лиофилизат д/пригот. р-ра для в/м введения 5 мг, 10 мг: фл. 10 шт	В/м, 1 раз в день Дети до 20 кг- 0,5 мг/кг Дети более 20 кг- 10 мг в течение 10 дней. Повторный курс через 3-6 месяцев			нет
Кудесан®	кудесан. После 1 года - с осторожностью	1мл водного раствора содержит коэнзима Q10 - 30мг и витамина E - 4,5мг	Дети 1-3 года	2-4 капли	3-6 мг	После 1 года с осторожностью
			Дети 3-7 лет	4-8 капель	6-12 мг	
			Дети 7-12 лет	8-12 капель	12-18 мг	
			Дети старше 12 лет и взрослые	12-24 капли	18-30 мг	
Минисем	метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин	Капли назальные 0,01% фл 3 мл 1 капля-5 мкг	Интраназально по 1-3 кап. в кажд. нос.ход 2-3 р/д. Разовая доза — 0,3-3 мкг/кг. Суточная доза — не более 420 мкг, из расчета 0,7-7 мкг/кг. Курс 3-14 дней. Повторный курс — через 2-4 нед.			3 мес
Нобен®	идебенон	В 1 капсуле содержится 30 мг идебенона	Внутрь по 1 капсуле по (30 мг) 2 - 3 раза в день после еды, последний прием - до 17ч			нет
Пантокальцин (пантогам®)	гопантенная кислота	Сироп 100 мг/мл, фл 100мл Таб 250мг, 500 мг, №50	До 1 года - 0.5-1 г/сут. <b>1- 3 лет</b> - 0.5-1.25 г/сут., <b>3- 7 лет</b> - 0.75-1.5 г/сут., <b>старше 7 лет</b> - 1-2 г/сут. Прием проводится в утренние и дневные часы (до 17 ч).			Сироп- с рождения Таб.- с 3-х лет
Пикамилон	никотиноил гамма-аминомасляная кислота	Таб 20 мг, 50мг, № 30	внутри, независимо от приема пищи. По 10-50 мг * 2-3 <b>раза/сут.</b>			нет
Пирацетам (ноотропил®, луцетам®)	пирацетам	Капс, таб 400мг, №60	Детям - 30-50 мг/кг/сут в 2-3 приема.			нет
Семакс®	метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин	Капли назальные 0,1% фл 3 мл 1 капля-50 мкг	по 1-2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день (утром и днем). Курс — 30 дней.			5 лет
Тенотен детский	антитела к мозгоспецифическому белку S-100	Таб. для рассасывания № 20, 40шт	По 1 таб1-3 раза в день, рассасывать			с 3 лет
Фенибут (анвифен®)	аминофенилмасляная кислота	Таб 250 мг, №10, 20шт.	Дети 2- 8 лет по 50-100 мг 2- 3 раза в день с 8 до 14 лет - по 250 мг 3 раза в			С 2-х лет

			день.	
Церебролизин®		Раствор для инъекций фл. 1мл, №10, 5мл №5, 10 мл, №5, ампулы 30 мл, №1, №5.	в/м 0.1-0.2 мл/кг, курс 10-20 дней	нет
Циннаризин	циннаризин	таблетки 25 мг: 50 ШТ.	по 12.5-25 мг*3р/д	12 лет
Энцефабол® суспензия	пиритинол	Суспензия для приема внутрь 100мг/5мл, фл 200мл Таблетки 100 мг, №50	Новорожд. с 3 дня.- по 1 мл* 1р/д. С 2 мес дозу увеличивают на 1 мл кажд.неделю, до 5 мл/сут. В 1 -7 лет - по 2,5-5 мл 1-3 р/сут Старше 7лет - по 2,5-10 мл 1-3 р/сут	нет

Тактика назначения препаратов нейротрофического действия состоит, как правило, в постепенном наращивании дозы в течение 7-10 дней, прием в максимальной дозе на протяжении 30-60 дней и постепенное снижение дозы в течение 7-10 дней до полной отмены. Курс лечения составляет 30-90 дней. Повторные курсы назначаются по показаниям через 3-6 месяцев. Между курсами нейротрофических препаратов схожего механизма действия обязательны интервалы.

### **Правовые аспекты применения нейротрофической терапии у детей и подростков**

- ☒ Большинство детей с хронической неврологической патологией получают долговременную медикаментозную, в первую очередь препаратами ноотропного действия
- ☒ Все зарегистрированные препараты проходят тщательное тестирование до регистрации, однако далеко не все препараты исследуются у детей
- ☒ 70-80% лекарств, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей
- ☒ Большинство клинических исследований, проведенных у детей, не соответствуют требованиям доказательной медицины по правилам GCP (не определена эффективность, безопасность, правильный режим дозирования)
- ☒ В пределах одного МНН могут фигурировать разрешенные и неразрешенные в педиатрии торговые наименования
- ☒ Отсутствие детских форм у большинства лекарственных средств
- ☒ С точки зрения доказательной медицины у детей не подтверждены ни эффективность ни безопасность большинства ноотропов
- ☒ В этой связи возникла практика применения препаратов в **режиме OFF LABEL (с нарушением аннотации)**

Как пример, мы приводим список наиболее популярных препаратов, широко назначаемых неврологами в педиатрической практике в нашей стране, которые, однако, не имеют специального разрешения к применению у детей и используются с нарушением аннотации (возрастных показаний):

- ❓ Акатинол мемантин® (мемантин)
- ❓ Кавинтон® (Винпоцетин)
- ❓ Коэнзим-комполитум®
- ❓ Мексидол® (Этилметилгидроксипиридина сукцинат)
- ❓ Милдронат® (Триметилгидразиния пропионат)
- ❓ Мильгамма® (Цианокобаламин, пиридоксин, тиамин)
- ❓ Ноопепт® (Ноопепт)
- ❓ Сермион® (Ницерголин)
- ❓ Танакан® (Гинкго двулопастного листьев экстракт)
- ❓ Фенотропил® (Фениллоксопирролидинацетамид )
- ❓ Цераксон® (Цитиколин)
- ❓ Церебрум-компрозитум®
- ❓ Церетон® (холина альфосцерат)

Исторически лекарственные средства применялись у детей при отсутствии достаточных данных, подтверждающих их эффективность и безопасность. В то же время, наличие подобных данных было обязательным условием для регистрации и последующего назначения этих же препаратов взрослым. Однако, эффективность лечения одного и того же заболевания и профиль безопасности лекарственного препарата у детей и взрослых могут существенно различаться. Более того, в связи с дефицитом клинических исследований в педиатрии, в пределах одного и того же МНН могут встречаться разрешенные и неразрешенные к применению в детской практике торговые наименования. Например, стугерон® (циннаризин) разрешен к применению у детей с осторожностью и без возрастных ограничений, а циннаризин® (циннаризин) ограничен возрастом 12 лет; кавинтон® (винпоцетин) запрещен к использованию до 18 лет, а винпоцетин® (винпоцетин) разрешен.

#### **В чем же причины недостаточного количества клинических исследований у детей.**

**На наш взгляд их несколько:**

- ❓ Отсутствие четкой позиции регуляторных органов и единой процедуры, позволяющей обеспечить проведение клинических исследований у детей
- ❓ Правовая ответственность и этика при проведении клинических исследований с участием детей
- ❓ Отсутствие стимулов для фармацевтических компаний в связи с относительно небольшой по объему группы детей по сравнению со взрослой популяцией, а также в связи с малым количеством альтернативных препаратов конкурирующих компаний

Для подтверждения всего вышесказанного мы приводим ряд наиболее часто используемых препаратов нейротрофического ряда, разрешенных к применению в нейропедиатрии, которые прошли многочисленные клинические исследования во взрослой неврологической популяции. Однако, до настоящего времени, педиатрические клинические исследования нейротрофических препаратов, соответствующие требованиям доказательной медицины единичны.

**Гопантенная кислота (пантокальцин®)**

Гопантенвая кислота является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, проникает через гематоэнцефалический барьер благодаря присутствию в молекуле пантоильного радикала, в организме практически не метаболизируется и в течение 48 часов выводится. Фармакологические эффекты препарата обусловлены прямым влиянием на ГАМК-рецепторно-канальный комплекс и индукцией ацетилхолина. Гопантенвая кислота способствует нормализации метаболизма ГАМК, улучшает утилизацию глюкозы и кровоснабжение мозга, повышает устойчивость мозга к гипоксии, воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, обладает сочетанием мягкого психостимулирующего и умеренно седативного действия, позволяет не только активировать когнитивные функции у детей, но и способствует нормализации эмоциональной сферы. Ноотропное действие препарата не сопровождается эпилептогенным действием, что позволяет применять препарат у детей, страдающих судорожными состояниями в комплексе с противосудорожной терапией [21,23], что особенно перспективно для стимуляции речевого развития [19].

В рамках клинического исследования эффективности и безопасности гопантенвой кислоты на примере препарата пантокальцин® (исследование проведено на базе НПЦ Детской психоневрологии Департамента здравоохранения Москвы) было обследовано 100 детей и подростков с установленным диагнозом ДЦП в возрасте от 8 до 14 лет.

Обследование каждого пациента проводилось трижды:

- Перед началом курса лечения (день 0);
- Через 45 дней от начала лечения (день 45);
- В конце курса – через 90 дней от начала лечения (день 90)

**Методы обследования включали** тест тревожности (Р. Тэмпл, В. Амен, М. Дорки), тест Тулуз-Пьерона, тест Лурия на непосредственное запоминание 10 слов и отсроченное воспроизведение, тест «Память на образы», Субтест «Шифрование» и расширенную оценку неврологического и соматического статуса.

Препарат назначался перорально, в два приема (утром и днем), через 15-30 минут после еды, исходя из суточной дозы 30 – 50 мг/кг веса ребенка. С 1-го по 7-й дни проводилось постепенное повышение дозы исследуемого препарата, с 84-го по 90-й дни – постепенная отмена препарата (в первую и последнюю недели участия пациента в Программе, соответственно). Продолжительность курса лечения составляла 90 дней.

**Результаты** проведенного исследования продемонстрировали достоверное позитивное влияние препарата пантокальцин® в дозе 1000 – 1500 мг в сутки (в зависимости от возраста и массы тела) при пролонгированном приеме течение 3-х месяцев у детей и подростков с церебральным параличом на память, активность внимания, утомляемость, зрительную память и способность к концентрации внимания, а так же на снижение уровня тревожности. Не было получено доказательств влияния изучаемого препарата на степень усвоения зрительно-моторных навыков.

Полученные в исследовании данные продемонстрировали высокий профиль безопасности препарата пантокальцин® при применении у пациентов педиатрического возраста, в виде отсутствия в терапевтической группе нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

### **Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (тенотен детский)**

Ноотропный препарат с анксиолитической активностью. Оказывает успокаивающее, противотревожное (анксиолитическое) действие, не вызывая нежелательных гипногенного и

миорелаксирующего эффектов. Улучшает переносимость психоэмоциональных нагрузок. Обладает стресс-протекторным, ноотропным, антиамнестическим, противогипоксическим, нейропротекторным, антиастеническим, антидепрессивным действием [21,23].

Имеются работы по эффективности тенотена детского в лечении расстройств вегетативной нервной системы [11, 17, 18] СДВГ [22], хронической головной боли напряжения[1,20], вторичного ночного энуреза у детей [5], тикозных расстройств [6].

**Таблица 4. Исследования применения препарата тенотен детский® в детской неврологии**

год	автор	патология	результат
2008	Лобов М.А., Борисова М.Н., и соавт.	Синдром вегетативной дистонии	Снижение психоэмоциональных нарушений, восстановление сна, нормализация вегетативного гомеостаза, улучшение показателей активного внимания, переключаемости и истощаемости
2010	Кондюрина Е.Г.	Профилактика и коррекция вегетативных нарушений у детей	<b>Получена положительная динамика в стабилизации исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности, вегетативных влияний на ЭКГ.</b>
2010	Заваденко Н.Н., Суворонова Н.Ю.	Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	Достоверное уменьшение выраженности симптомов СДВГ, хорошая переносимость препарата, сопоставимая с плацебо
2010	Бархатов М.В., Бархатова С.Ю. и соавт.	Головная боль напряжения	Снижение интенсивности и частоты эпизодов головных болей у детей и подростков
2010	Рачин А.П., Аверченкова А.А	Головная боль напряжения в сочетании с синдромом вегетативной дистонии.	Уменьшение частоты возникновения эпизодов головных болей, снижение проявления сопутствующих вегетативных нарушений, а также повышение показателей когнитивных функций, а именно концентрации и продуктивности внимания.
2010	Джанумова Г.М., Иванов Л.Б, Будкевич А.В.	Тики	Снижение частоты тикозных гиперкинезов у детей. Препарат положительно влияет на эмоциональное состояние детей (уменьшает уровень тревожности)
2010	Джанумова Г.М., Будкевич А.В. Иванов Л.Б,	Энурез	Уменьшение частоты ночных эпизодов недержания мочи, а в ряде случаев к их исчезновению. Положительное влияние на психологическое состояние детей, страдающих энурезом, с оказанием отчетливого противотревожного эффекта.

Обращает внимание исследование эффективности тенотена детского, которое было проведено у 50 детей с СДВГ с использованием плацебо-контроля в режиме двойного ослепления. В качестве методов оценки эффективности терапии применяли: шкалу оценки симптомов СДВГ (ADHDRS-IV) для заполнения исследователем со слов родителей (или законных представителей), шкала оценки тяжести СДВГ (CGI-ADHDSeverity) для заполнения исследователем, шкала оценки симптомов СДВГ Коннерса для заполнения родителями (или другими законными представителями детей).

К моменту окончания терапии (12 недель) уменьшение выраженности симптомов СДВГ было достоверным по сравнению с днем 0 в обеих группах, но если в группе пациентов, получавших препарат, суммарная оценка выраженности симптомов СДВГ снизилась на 36,4%, то в группе плацебо на 21,4% соответственно. В группе пациентов, получивших лечение тенотеном детским, отмечалось достоверное снижение выраженности проявлений нарушений, как внимания, так и гиперактивности/импульсивности. В течение

всего периода наблюдения за пациентами отмечалась хорошая переносимость препарата, сопоставимая с плацебо.

### **Актовегин®**

Антигипоксанта, представляет собой гемодериват, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проникают соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон). Увеличивает утилизацию глюкозы клетками, повышает потребление кислорода, усиливает окислительное фосфорилирование в митохондриях, тем самым, повышая уровень АТФ и нормализуя метаболизм клеток и баланс энергии в тканях [21,23].

На сегодняшний день имеется большое количество плацебо-контролируемых исследований, демонстрирующих хорошую эффективность и безопасность препарата во взрослой неврологии [34, 35, 36, 37, 42, 45].

**Таблица 5. Плацебо-контролируемые исследования применения актовегина® во взрослой неврологии**

<b>Автор</b>	<b>Пациенты и метод лечения Актовегином®</b>	<b>Результат</b>
Jansen W. et al. 1987	70 пациентов с диабетической полинейропатией. Драже 600 мгх3 р (1800 мг/сут) 24 недели, далее по достижении значимых улучшений доза снижалась до 400 мг 3 раза в сутки .	Улучшилась скорость проведения возбуждения по нервам Улучшилось общее самочувствие пациентов Увеличилось максимальное расстояние, преодолеваемое пациентом пешком Уменьшились болевые ощущения Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов
Saletu B., 1990	180 пациентов с возрастными нарушениями памяти, 250 мл 2000 мг р-р в/в, ежедневно 15 дней	Улучшение психопатологических параметров
Herrmann WM. et al. 1992	120 больных с симптомами легкой и умеренно выраженной деменции (альцгеймеровского типа либо мультиинфарктной) получали 250 мл 2000 мг р-р Актовегина (n=60) или плацебо (n=60) 1 неделя, затем по 500 мл 2000 мг 3 раза в неделю в течение 3 недель	Статистически достоверное улучшение психометрических, психопатологических и поведенческих параметров. По окончании лечения оценка по шкале CGI “улучшение” или “значительное улучшение” наблюдалась у 32% пациентов в группе Актовегина® и у 4% пациентов группы плацебо (p=0,01) При оценке по краткому синдромальному тесту (SKT) было также отмечено улучшение в группе Актовегина® – снижение общего количества баллов с 14,4 в начале терапии до 11,6 через 4 недели по сравнению с плацебо: с 14,8 до 14,4 баллов соответственно. Разница между группами достигла статистически достоверной разницы (p=0,01), отражая более значимое улучшение когнитивных функций в группе Актовегина®

Herrmann WM. et al. 1993	200 пациентов с легкой и умеренно выраженной деменцией Актовегин® назначался в виде таблеток в дозе 1200 мг в сутки или плацебо в течение 12 недель	После 12 недель терапии пациенты в группе Актовегина® имели лучшие показатели по шкале CGI(p=0,0001) и SKT (p=0,001) в сравнении с плацебо. По шкале CGI оценки "улучшение" или "значительное улучшение" были у 58% пациентов группы Актовегина® и лишь у 2% пациентов в группе плацебо. Изменение по тесту SKT также было значительно более выражено в группе Актовегина® по сравнению с группой плацебо (p=0,001).
Letzel, 1994	1549 пациентов с органическим поражением мозга, в том числе связанного с наличием начальных стадий ишемии мозга сосудистого генеза. 10 мл в/в 2 недели, затем 400 мг 3 раза в день 4 недели	Статистически достоверное улучшение психометрических, психопатологических и поведенческих параметров Хорошая переносимость терапии Актовегином®
Kanowski S. et al. 1995	60 пациентов пожилого возраста с органическим синдромом поражения головного мозга (58% имели сосудистую деменцию, 42% сенильную деменцию с депрессией и параноидальными симптомами). Пациенты получали Актовегин® (n=40) 2000 мг (20%б 250 мл) в/в в течение 4 недель или плацебо (n=20)	Оценка по шкале общего клинического впечатления (CGI) от проводимой терапии показала статистически достоверно лучшие результаты в группе Актовегина® по сравнению с плацебо: "отчетливое улучшение" или "улучшение" по шкале CGI у 70% пациентов группы Актовегина® и лишь у 30% пациентов группы плацебо (p<0,025). Средний общий балл по гериатрической шкале клинической оценки Sandoz (SCAG.) в группе Актовегина® к концу исследования снизился с 56,3 до 36,3, в то время как в группе плацебо снижение составило всего 9,2 балла – с 61,2 до 52,0 баллов. Данное различие оказалось статистически достоверным между группами (p<0,01)
Anderer P., 1998	180 пациентов с возрастными нарушениями памяти, 250 мл 2000 мг в/в, ежедневно 15 дней.	Улучшение когнитивных процессов в париетальном отделе коры головного мозга
Kuntz G., 2001	204 пациента с умеренной деменцией (30% с сосудистой деменцией). Пациенты получали Актовегин® 2000 мг (20%б 250 мл) в/в в течение 6 недель, далее в таблетках 2х3 р/день 20 недель или плацебо	Первичные конечные точки: SKT (syndrom Kurz test), CGI (clinical global impression), GBS (Gottfries-Brane-Steen Scale) до и после курса инъекций. SKT: значительное улучшение в группе Актовегин® (+3.29±4.67баллов), чем в плацебо (+0.65±2.42) CGI: значительно большее кол-во пациентов в группе Актовегин® (26,92%) умели улучшение, оцененное как «очень значительное» и «значительное», чем в группе плацебо (9,62%) GBS: значительное улучшение в группе Актовегин® (+3.71±7.92 баллов) в сравнении с плацебо (0.69±5.36).

Kuntz G., 2001	229 пациентов продолжали терапию Актовегином® в таблетках в открытой фазе исследования 2т 3 р/день в течение 12 недель	SKT: значительное улучшение в группе Актовегин® (+2.06±3.5 баллов), чем в плацебо (+0.74±3.47) CGI: значительно большее кол-во пациентов в группе Актовегин® (15,5%) умели улучшить, оцененное как «очень значительное» и «значительное», чем в группе плацебо (5,5%)
Oswald WD. et al. 2001	128 пациентов с синдромом органического поражения головного мозга легкой и средней тяжести, с симптомами когнитивных расстройств. 68 из 128 пациентов получали Актовегин® 400 мг х 3 раза в день перорально в течение 8 недель	У 67% пациентов в группе Актовегина® отмечено улучшение по первичной конечной точке - скорости когнитивных процессов в сравнении с 48% в группе плацебо (p<0,05) В группе Актовегина® отмечено улучшение параметров по шкале CGI в сравнении с плацебо (p<0,01). Достоверных различий в группах по улучшению памяти, активности в повседневной жизни не было
D. Ziegler et al, 2009	569 больных сахарным диабетом 2-типа и клиническими проявлениями периферической диабетической полинейропатии. 2000 мг р-р 250 мл 1 раз в сутки 20 дней, далее таблетки 600 мг 3 раза в день (1800 мг) в течение 140 дней	Снижение симптоматики нейропатии. Значимое улучшение качества жизни (по шкале психического здоровья).

Однако подобных крупных исследований в детской неврологии нет. Имеется лишь несколько публикаций о применении актовегина® у детей, однако все данные исследования не соответствуют правилам доказательной медицины. Так, в исследовании Володина Н.Н, Медведева М.И. и соавт.(2009г), проведенном на группе недоношенных детей с последствиями перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС при добавлении актовегина® в состав комплексной нейрореабилитационной терапии, отмечался более оптимистичный прогноз к возрасту 1 года у таких детей в виде меньших показателей спастичности и нормализации мышечного тонуса по сравнению с детьми без включения в курс терапии актовегина® [3]. В другой публикации Шадрина В.Н., Зыкова В.П. (2010) препарат актовегин® рекомендован в терапии острого периода ЧМТ легкой и средней степени у детей [27].

### **Церебролизин®**

**Церебролизин®** содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые проникают через ГЭБ и непосредственно поступают к нервным клеткам. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, т.е. обеспечивает метаболическую регуляцию (повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем головном мозге), нейропротекцию (защищает нейроны от повреждающего действия лактацидоза, предотвращает образование свободных радикалов, повышает переживаемость и предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижает повреждающее нейротоксическое действие), функциональную нейромодуляцию (положительное влияние при нарушениях познавательных функций, улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания) и нейротрофическую активность (единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической



активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста) [21,23].

У детей применение церебролизина® описано с семидесятых годов прошлого столетия, как отечественными авторами (Шмидт 1975), так и зарубежными (Englert and Schlich 1977). Наиболее изучен этот препарат при лечении у детей и подростков синдрома дефицита внимания (Бадалян 1993, Заваденко 1999, Сотникова 2002) и на различных этапах лечения черепно-мозговой травмы (Iznak et al 2010, Fei and Yi 1992, Zhou 1993, Wang et al 1998).

При церебральном параличе, возможно вследствие сложности оценки динамики сочетанных когнитивных и двигательных нарушений у пациентов с повреждением развивающегося мозга, исследования применения церебролизина® пока немногочисленны (таблица 6).

**Таблица 6. Клинические исследования, посвященные применению церебролизина® у детей с ДЦП.**

Авторы	N	Возраст	Пол	Показания	Режим дозирования
Tang et al. 1999	81	1 – 9 лет	48 м/33 ж	ДЦП	2 мл/сут на 1 год жизни, 4 мл/сут на 3 года жизни, 5 мл/сут на 5 лет жизни, 10 мл/сут старше 5 лет (в/м 90 дней)
Baozhen 2002	90	6 – 36 месяцев	56 м/34 ж	ДЦП	2 мл в/м 90 дней

О безопасности церебролизина® в детской неврологической практике могут косвенно свидетельствовать исследования, проведенные у новорожденных и младенцев с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, проводимые неонатологами в течение последних 35 лет (Quandt and Walter 1975, Quandt and Sommer 1994), продемонстрировавшие отсутствие побочных эффектов на фоне назначения препарата новорожденным от 36 недели гестации, начиная с 4-го дня жизни, в дозе от 1 до 2 мл в сутки, внутримышечно.

В клинических испытаниях препарата Церебролизин, включая клинические рандомизированные испытания в России, было вовлечено 8819 пациентов, было проведено 73 клинических исследования по различным показаниям, включая ишемический, геморрагический инсульты, деменция, ЧМТ. Эффективность Церебролизина® в лечении данных патологических состояний была доказана рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями [29,30,32,33,39,40,41].

В отечественной литературе о положительном опыте использования препарата у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью имеются данные Заваденко Н.Н. с соавт. (2000г.) [9,10]. Также опубликованы положительные результаты применения церебролизина® у детей с последствиями ЧМТ Заваденко Н.Н. Кемалов А.И., Петрухин А.С., Изнак Е.В. с соавт. (2001,2010) [8,15]. Интересны результаты работы Зыкова с соавт. (2012г) о положительном влиянии церебролизина® в лечении тикозных гиперкинезов у детей [13].

### **Кортексин®**

Содержит комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10000 Да (легко проникает через гематоэнцефалический барьер), **20 аминокислот**, сбалансированных по стимулирующему и тормозящему действию (представлены в виде L-форм, которые легко встраиваются в метаболизм нейрона и обеспечивают высокую биодоступность препарата в сочетании с минимумом побочных

эффектов), **7 витаминов** (B1, B2, B3, PP, A, E, никотиновая кислота), **14 макро - и микроэлементов**, что определяет высокую нейрохимическую активность. Когнитивно-модулирующий эффект является ведущим свойством кортексина, и обусловлен сочетанием ноотропного, нейротрофического, нейропротекторного, репаративного и антиконвульсивного эффектов, а также его антиоксидантного, метаболического и антистрессорного действия.

**Таблица 7. Клинические исследования, посвященные применению кортексина у детей с ДЦП.**

Авторы	Название статьи	Библиографический источник	Результаты и выводы
Иванникова Н.В., Эсаулова И.В., Авдонина В.Ю. и др.	Кортексин® в комплексной абилитации и реабилитации детей с ограниченными возможностями.	М., Terra Medica. Спецвыпуск, 2004: 7–8.	Исследование доказало, что в подавляющем большинстве случаев (до 95%) включение Кортексина® в комплекс реабилитации пациентов с отдаленными последствиями поражения головного мозга различного генеза способствует повышению реабилитационного потенциала в компенсации социальной дезадаптации.
В. М. Студеникин, Л. А. Пак, В. И. Шелковский, С. В. Балканская	Об опыте и перспективах применения отечественного нейропептидного препарата в детской неврологии	Лечащий врач- 2009; 5/9	Имеющийся в России положительный опыт применения в детской неврологии нейропептидного препарата Кортексин® следует популяризировать как пример достижений отечественной науки и нейрофармакологии
Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И. и др.	Применение кортексина® в детской неврологии: опыт и перспективы.	Фарматека. – 2008; 14:23-29.	Обладая выраженным тканеспецифическим действием на клетки коры головного мозга, Кортексин® комплексное оказывает церебропротекторное, ноотропное, нейротрофическое и нейрометаболическое действие. Эти особенности Кортексина® и его высокая биодоступность способствуют успешному применению препарата в педиатрической практике
Исанова В.А., Исмагилов М.Ф.	Кортексин® в комплексной реабилитации больных детским церебральным параличом.	Неврологический вестник – 2008; 15 (4): 125-127.	В основной (73 пациента) и контрольной (45) группах больных детским церебральным параличом проведено сравнительное изучение влияния кортексина® в сочетании с кинезотерапией на нарушенные двигательные и ряд когнитивных функций. Зафиксировано существенное положительное влияние препарата к концу двухмесячного курса лечения при отсутствии у пациентов отрицательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта

Зыков В.П., Милованова О.А., Платонова А.Н., Степанищев И.Л.	Оценка эффективности кортексина® в комплексной терапии ДЦП и перинатальных поражений ЦНС.	14 Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2007, с. 693.	В публикации дана оценка эффективности Кортексина® в комплексной терапии ДЦП и перинатальных поражений ЦНС
Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е., Иванова В.В.	Лечение речевых расстройств при детском церебральном параличе сочетанием рефлексотерапии с кортексином®.	Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011; 8: 19-22.	Обследованы и получили лечение 78 детей с ДЦП в возрасте от 2 до 7 лет. Все дети с ДЦП имели речевые нарушения различной степени выраженности речевого аппарата. Лечение кортексином® проводилось курсами из 10 инъекций по окончании 1-го и 3-го курсов МТРТ. Анализ результатов комплексного лечения с сочетанием МТРТ и кортексина® показал его высокую эффективность в восстановлении речевых функций у детей с ДЦП по отношению к пациентам группы сравнения.

Изучению эффективности кортексина® у детей посвящено множество различных исследований. Особенно активно данный препарат используется в терапии перинатальных поражений ЦНС и в комплексной терапии детского церебрального паралича [12, 14, 16, 24, 25, 26]. Опубликованные результаты указывают на нормализацию когнитивных функций, что способствует улучшению процессов обучения и социальной адаптации пациентов с ДЦП, на улучшение процессов миелинизации, что положительно отражается на двигательной функции, на потенцирование действие кортексина® и ботулотоксина при сочетанном применении. Ряд авторов считает, что применение кортексина®, благодаря сбалансированному действию стимулирующих и тормозных аминокислот, оказывает противосудорожный эффект, а также нормализует мышечный тонус (снижает у больных спастическими формами, стабилизирует при атонических формах), предотвращает апоптоз, препятствует гибели нейронов, и обладает антиоксидантным эффектом.

### Список литературы

1. Бархатов М.В., Бархатова С.Ю., Носырев А.В., Зорин Н.А., Бородавкина М.В., Хейфец И.А., Качанова М.В., Сабанов Л.В. Применение препарата тенотен детский в терапии хронических головных болей напряжения у детей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2009, №8, приложение. С 84.-87.
2. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Чебаненко Н.В., Быкова О.В.. Медикаментозная коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков с церебральным параличом при лечении пантокальцином. Журнал неврологии и психиатрии № 9, 2013, с 43-48.
3. **Володин Н.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В., Рогаткин С.О., Гребенникова О.В., Потапова О.В., Михайлова Е.Н., Воронов В.В. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных**

***гипоксически - ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения. Педиатрия/2010/Том 89/№ 2- с.101.-106.***

4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы.// Экспериментальная и клиническая фармакология,1998, т.61, №4, с.3–9.
5. Джанумова Г.М., Будкевич А.В., Иванов Л.Б. Тенотен детский в терапии ночного энуреза у детей. «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 2010,№4
6. Джанумова Г.М., Будкевич А.В., Иванов Л.Б. Опыт применения тенотена при лечении тикозных гиперкинезов у детей. «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 2010,№6
7. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии. Международный неврологический журнал 3 (57)2013
8. Заваденко Н.Н., Кемалов А.И., Петрухин А.С., Мусапарбекова А.Ж. Лечение последствий закрытой черепно-мозговой травмы у детей: оценка эффективности церебролизина.//Неврологический журнал.2001.Т6,№3.С38-42.
9. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Румянцева М.В., Петрухин А.С. Церебролизин в лечении минимальных мозговых дисфункций у детей // Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике. IV международный симпозиум. Сборник докладов. – М., - 2002. – С.66-79.
10. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Григорьева Н.В. Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: современные подходы к фармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000, том 2. - № 2.. – С. 47-55.
11. Зубов Е.В., Ершова О.А., Лобанова Е.В., Андрианова Е.Н. Возможности терапевтической коррекции вегетативной дисфункции синусового узла у детей. Педиатрия/2010/Том 89/№ 3. С 57.-60.
- 12.Зыков В.П., Милованова О.А., Платонова А.Н., Степанищев И.Л. Оценка эффективности кортексина в комплексной терапии ДЦП и перинатальных поражений ЦНС. 14 Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2007, с. 693.
13. Зыков В.П., Новикова Е.Б., Швабрина Т.В. Церебролизин в лечении тикозных гиперкинезов у детей. Русский медицинский журнал — 2012. — 33.
14. Иванникова Н.В., Эсаулова И.В., Авдонина В.Ю. и др. Кортексин в комплексной абилитации и реабилитации детей с ограниченными возможностями. М., Terra Medica. Спецвыпуск, 2004: 7–8.
- 15.Изнак Е.В., Изнак А. Ф., Панкратова Е. А., Заваденко Н. Н., Гузилова Л. С., Гузилова Ю. И. Электрофизиологические корреляты эффективности ноотропной терапии последствий черепно-мозговой травмы у**

- подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010; 5: 27-32.**
16. Исанова В.А., Исмагилов М.Ф. Кортексин в комплексной реабилитации больных детским церебральным параличом. Неврологический вестник – 2008; 15 (4): 125-127.
  17. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Елкина Т.Н., Гулевская Н.Г., Шаблий М.Г. Профилактика и коррекция вегетативных нарушений у детей. Ж-л Лечащий врач. Июнь 2010, №6.
  18. Лобов М.А., Борисова М.Н., Осипова О.В., Пантелеева М.В., Тараканова Т.Ю. Монотерапия препаратом «тенотен детский» при синдроме вегетативной дистонии. Педиатрия №5. 2008.С.112-115
  19. Маслова О. И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития. Русский медицинский журнал. 2000, т. 8, № 18, с. 746–748.
  20. Рачин А.П. Опыт применения препарата Тенотен детский при головных болях напряжения у подростков в сочетании с синдромом вегетативной дистонии. Вестник семейной медицины №2, 2010
  - 21. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств.— М., 2012.**
  - 22. Ретюнский К.Ю., Петренко Т.С. Поиск новых возможностей эффективной и безопасной терапии гиперкинетического расстройства у детей. // Академический журнал Западной Сибири. – № 2. – 2010.**
  - 23. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России.— М.: АстраФармСервис, 2012.**
  - 24. Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И. и др. Применение кортексина в детской неврологии: опыт и перспективы. Фарматека. – 2008; 14:23-29.**
  - 25. Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И. и др. Об опыте и перспективах применения отечественного нейропептидного препарата в детской неврологии. Лечащий врач – 2009; 5/9**
  - 26. Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е., Иванова В.В. Лечение речевых расстройств при детском церебральном параличе сочетанием рефлексотерапии с кортексином. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011; 8: 19-22**
  - 27. Шадрин В.Н., Зыков В.П. Диагностика и лечение ушибов мозга легкой и средней степени тяжести у детей в остром периоде черепно-мозговой травмы. Вопросы современной педиатрии/2010/том9/№2.С 92.-95.**

28. Штрыголь С. Ю., Кортунова Т. В., Штрыголь Д. В. Побочные эффекты ноотропных средств Журнал «Провизор» 2003-№11.
29. Allegri R.F. and Guekht A. Cerebrolysin improves symptoms and delays progression in patients with disease and vascular dementia // *Drugs of Today* 2012, 48(Supplement A): 25-41
30. Chunling Zh., et al. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke // *Journal of Neuroscience Research* 88:3275-3281 (2010)
31. Giurgea C. The nootropic approach to the pharmacology of the integrative activity of the brain // *Cond. Reflex.* — 2003. — № 8(2). — 108-115
32. Guekht A., et al. Cerebrolysin in vascular dementia: Improvement of clinical outcome in a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 20, No. 4, 2011: 310-318.
33. Heiss W.-D. et al. Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial // *Stroke*. 2012;43:00-00.
34. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.-J., Kuntz G., Infusiontherapie mit Actovegin bei Patienten mit primär degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz. *Zeitung Geriatrie* 5 (1992) 46-55.
35. Jansen W., Beck E.. Treatment of the diabetic polyneuropathy – a controlled double blind study. *Die Medizinische Welt*, 38, 838-841 (1987).
36. Jansen W., Bruekner GW. Therapie der chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz mit Actovegin forte Dragees. *Therapie Woche* 1982; 41: 3-12.
37. Kanowsky S. Confirmed Clinical Efficacy of Actovegin in Elderly patients with Organic Brain Syndrome. *Pharmacopsychiatry*, 1995, 4, vol.28, 125-133.
38. Kipps C., Hodges J. Cognitive assessment for clinicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: Suppl I: 22—30.
39. Ladurner G., et al. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial.//*J Neural Transm*, 112: 415-428, 2005.
40. Lang W. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke // *International Journal of Stroke*. Vol 8, February 2013, 95-104.
41. Muresanu D., et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II clinical study. *Clinical Study Report*, May 2011.

42. Oswald W.D., Steiger W., Oswald B., Kuntz G. Die Verbesserung fluidier kognitiver leistungen als indikator fuer die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin. Zeitschrift für Gerontopsychologie und psychiatrie, 4, 1991, Heft 4, S. 209-220.
43. Pachalska M., Franczuk B., Macqueen B., Jastrzebowska G. The impact of art therapy on the intelligibility of speech in children with cerebral palsy. Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja 2001; 3: 4: 508—518.
44. Pueyo R., Junque C., Vendrell P. Raven's Coloured Progressive Matrices as a measure of cognitive functioning in cerebral palsy. Journal of Intellectual Disability Research: 2008; 52: 5: 437—445.
45. Saletu B., Gruenberg J., Linzmayer L., Anderer P., Semlitsch H.V., EEG Brain Mapping and Psychometry in Age-Associated Memory Impairment after Acute and 2-Week Infusions with the Gemoderivative Actovegin: Double-Blind, Placebo-Controlled Trials). Neuropsychobiology, 1990 – 91; 24: 135-148.