



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.046>



Бельская Г.Н.¹✉, Сахарова Е.В.¹, Кирьянова Е.А.¹, Прокопович М.Е.¹,
Стовбун С.В.², Арсеенкова О.Ю.³, Киселев А.В.²

¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия

² Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова
Российской академии наук, Москва, Россия

³ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья
имени Н.А. Семашко, Москва, Россия

Возможности нейропротекторной терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов. Бельская Г.Н. – создание статьи, обзор литературы; Сахарова Е.В., Кирьянова Е.А., Прокопович М.Е. – организация проведения исследования; Киселев А.В. – дизайн исследования; Стовбун С.В., Арсеенкова О.Ю. – редактирование. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 01.05.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: belskaya@neurology.ru

Резюме

Цель. Оценка влияния гидроксиникотиноилглутамата кальция на когнитивные и психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ).

Материалы и методы. Обследованы 50 пациентов в возрасте 50–75 лет с установленным диагнозом ХИМ II ст., обусловленной артериальной гипертензией и/или атеросклерозом мозговых артерий, 13 из них получали гидроксиникотиноилглутамат кальция внутривенно в течение 10 дней (группа I), 37 пациентов – 15 дней (группа II). В начале исследования, в день последнего введения, на 30-й и на 90-й день периода наблюдения использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), тест Спилберга – Ханина и шкалу депрессии Бека.

Результаты. В обеих группах отмечено статистически значимое увеличение оценки по шкале MoCA после проведенного лечения. Максимальная выраженность когнитивного улучшения достигнута к 90-му дню наблюдения. Тест Спилберга – Ханина не выявил статистически значимых различий, что может указывать на возможное дополнительное направление исследований с большей дифференциацией групп пациентов. Результаты полученных статистически значимых различий по шкале депрессии Бека на 90-й день указывают на наличие антидепрессивного эффекта гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Заключение. Гидроксиникотиноилглутамат кальция демонстрирует перспективность терапии когнитивных и депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. Очевидно, что соблюдение надлежащей комплаентности применения препарата позволяет добиться большей эффективности лечения, а полный курс из 15 инъекций предпочтительнее укороченного курса.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, нейропротективная терапия, гидроксиникотиноилглутамат кальция, депрессия

Belskaya G.¹✉, Sakharova E.¹, Kiryanova E.¹, Prokopovich M.¹, Stovbun S.², Arsenkova O.³, Kiselev A.²

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

² N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Possibilities of Neuroprotective Therapy in Patients with Chronic Cerebral Ischemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution. Belskaya G. – article creation, literature review; Sakharova E., Kiryanova E., Prokopovich M. – organization of the study; Kiselev A. – study design; Stovbun S., Arsenkova O. – editing. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Funding: this publication had no sponsorship.

Submitted: 01.05.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: belskaya@neurology.ru

Abstract

Purpose. Assessment of the effect of calcium hydroxynicotinoyl glutamate on cognitive and psychoemotional disorders in patients with chronic cerebral ischemia.

Materials and methods. 50 patients aged 50–75 years were examined with a diagnosis of CHEM II art., caused by arterial hypertension and/or atherosclerosis of the cerebral arteries, 13 of them received the calcium hydroxynicotinoyl glutamate intravenously for 10 days (group I), 37 patients – 15 days (group II). At the beginning of the study, on the day of the last introduction, on the 30th and 90th day of the observation period, the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoSA), the Spielberger-Hanin test and the Beck Depression Scale were used.

Results. In both groups, there was a statistically significant increase in the MoHS score after the treatment. The maximum severity of cognitive improvement was achieved by the 90th day of observation. The Spielberger-Hanin test did not reveal statistically significant differences, which may indicate a possible additional direction of research with greater differentiation of patient groups. The results of the statistically significant differences obtained on the Beck depression scale on day 90 indicate the effectiveness of calcium hydroxynicotinoyl glutamate in reducing the manifestation of depression.

Conclusion. Calcium hydroxynicotinoyl glutamate demonstrates the promise of therapy for cognitive and depressive disorders in chronic cerebral ischemia. It is obvious that compliance with proper compliance with the use of the drug allows for more effective treatment, and a full course of 15 injections is preferable to a shortened course.

Keywords: chronic brain ischemia, cognitive impairment, neuroprotective therapy, calcium hydroxynicotinoyl glutamate, depression



■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – одна из распространенных форм цереброваскулярной патологии [1]. Само определение указывает на хронический, прогрессирующий процесс, связанный с диффузным или многоочаговым поражением головного мозга. У пациентов ХИМ проявляется набором неврологических и нейропсихологических расстройств [2–4], наиболее инвалидизирующими из которых являются когнитивные и аффективные нарушения [5]. По мере изучения цереброваскулярной патологии представления о терапии ХИМ с течением времени претерпевают изменения, требуется регулярно актуализировать подходы к лечению этого заболевания [6, 7].

К настоящему времени накоплены определенные знания о патогенезе хронической цереброваскулярной патологии, в основе которого лежат сложные процессы: развитие гипоперфузии головного мозга, феномен нейроваскулярного разобщения, приводящие к нарушению функции митохондрий и энергодефициту, запуску процесса глутаматной эксайтотоксичности [8].

Помимо профилактических мер, учитывающих коррекцию модифицируемых сосудистых факторов риска, для предотвращения прогрессирования негативного процесса, долгосрочной стабилизации, улучшения когнитивных функций, коррекции психоэмоциональных и других нарушений необходимо использовать средства, влияющие на различные звенья патогенеза ХИМ [9–12].

В связи с этим одним из наиболее перспективных направлений нейропротекторной терапии является воздействие на токсическое действие глутамата [13]. 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: AMPA-рецепторы, селективным агонистом которых является α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid – AMPA), каинатные (KA) рецепторы и NMDA-рецепторы, активируемые N-метил-D-аспартатом (N-methyl-D-aspartate – NMDA) [14].

С целью нейропротективного действия и коррекции когнитивных нарушений путем воздействия на AMPA-рецепторы была синтезирована кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты (ампасе), эффективность и безопасность которой были исходно доказаны на биологических моделях, а далее подтверждены при ее применении у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения [15–19].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния гидроксиникотиноилглутамата кальция на когнитивные и психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование отобрали 50 пациентов с ХИМ II ст., обусловленной артериальной гипертензией и/или атеросклерозом мозговых артерий. Общая продолжительность исследования составила 4 месяца, период скрининга – 10 дней, продолжительность терапии – 15 дней, период наблюдения – 90 дней.

Исследование проводилось на базе МКДЦ ФГБНУ НЦН.

Критерии включения: пациенты в возрасте 50–75 лет, мужчины и женщины, с установленным диагнозом ХИМ II ст., обусловленной артериальной гипертонией и/или атеросклерозом мозговых артерий, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Критерии невключения: наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, наследственные и генетические заболевания (церебральная амилоидная ангиопатия, CADASIL, CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, нейродегенеративные заболевания и др.), применение препаратов психотропного и нейропротективного действия, декомпенсация соматических заболеваний, алкогольная и другие виды зависимостей, наличие отягощенного аллергоанамнеза (отек Квинке), нежелание участвовать в исследовании и отказ пациента от исследования.

Участники исследования получали раствор гидроксиникотиноилглутамата кальция (ампасе) в дозе 25 мг (5,0 мл) внутривенно струйно медленно 1 раз в день на протяжении 15 дней без отмены стандартной базовой терапии (антигипертензивная, антиангинальная, гиполипидемическая и др.). Введение осуществлялось медицинским персоналом, обученным технике введения препарата. Период наблюдения составил 90 дней.

В начале исследования, а также в день последнего введения препарата, на 30-й и на 90-й день от начала лечения проводились неврологический осмотр врачом-неврологом, имеющим опыт диагностики и лечения пациентов с цереброваскулярной патологией, анкетирование пациентов, включающее следующие шкалы: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест Спилбергера – Ханина, шкала депрессии Бека.

Поскольку ядром клинической картины ХИМ являются нейропсихологические расстройства, в анализируемой группе пациентов с помощью перечисленных методов исследования оценивалось наличие когнитивных нарушений, а также тревожных и депрессивных расстройств.

Статистическая обработка данных производилась в электронной таблице Microsoft Excel. Вычислялись среднее, стандартное отклонение, условие отклонения нулевой гипотезы. Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам терапии все пациенты были разделены на 2 группы. В I группу (13 человек) вошли пациенты, получившие 10 инъекций из 15 запланированных из-за пропуска визита (5 человек – 10%) и из-за респираторных заболеваний (7 человек – 14%). Группу II составили пациенты, получившие полный курс гидроксиникотиноилглутамата кальция из 15 инъекций (37 человек). При лечении неврологических пациентов комплаентным считается пациент, который регулярно принимает препарат в дозе, составляющей 80–120% от назначенной врачом [20]. В данном исследовании группа пациентов I имела комплаентность, равную всего 66,66%, что является недостаточным для полноценного курса терапии гидроксиникотиноилглутаматом кальция. Вторая группа пациентов получила все 15 курсовых инъекций, и, таким образом, в данной группе комплаентность составила 100%.

Анализ полученных данных по Монреальской шкале оценки когнитивных функций подтверждает терапевтический антиамнестический эффект гидроксиникотиноилглутамата кальция в части улучшения когнитивных функций. Статистически



значимый результат зафиксирован уже на 30-й день (22,21; 17,39÷27,03 балла, $p=0,0086$) и устойчиво улучшился к 90-мудню (26,13; 23,62÷28,64 балла, $p\leq 0,001$). Показатели когнитивных функций увеличились на 1 балл по шкале MoCA в последний день введения препарата, к 30-му дню оценка увеличилась на 2,5–3 балла, а на 90-й день – на 6–7 баллов, по сравнению с началом исследования (табл. 1–3). Анализируя результаты обеих групп, можно констатировать, что наибольшая динамика проявилась в группе II: оценка когнитивных функций улучшилась на 7 баллов. Стоит отметить,

Таблица 1
Результаты лечения в обеих группах пациентов (усредненные данные)
Table 1

Treatment results in both groups of patients (average data)

Обследование по тесту	Значения в начале исследования	Значения в день последнего введения препарата	Значения на 30-й день	Значения на 90-й день
Тест Спилбергера – Ханина (ситуативная тревожность)	39,25 (32,5÷46)	40,1 (34,17÷46,03) $p=0,4913$	42,56 (30,86÷54,26) $p=0,0865$	43,83 (28,32÷59,34) $p=0,0675$
Тест Спилбергера – Ханина (личностная тревожность)	53,25 (46,27÷60,23)	54,88 (44,79÷64,97) $p=0,3579$	51,63 (48,47÷54,79) $p=0,1219$	51,27 (47,03÷55,51) $p=0,0729$
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)	19,58 (15,03÷24,13)	20,9 (14,04÷27,76) $p=0,2752$	22,21 (17,39÷27,03) $p=0,0086$	26,13 (23,62÷28,64) $p\leq 0,001$
Шкала депрессии Бека	9,48 (3,99÷14,97)	10,9 (3,14÷18,66) $p=0,2599$	7,9 (3,21÷12,59) $p=0,1051$	7,02 (2,89÷11,15) $p=0,0134$

Примечание: p – уровень значимости различия показателей с началом исследования (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни).

Таблица 2
Результаты лечения в группе I (пациенты, получившие курс из 10 инъекций)
Table 2

Treatment results in group I (patients who received a course of 10 injections)

Обследование по тесту	Значения в начале исследования	Значения в день последнего введения препарата	Значения на 30-й день	Значения на 90-й день
Тест Спилбергера – Ханина (ситуативная тревожность)	40,92 (34,86÷46,98)	39,92 (34,86÷44,98) $p=0,5354$	43,67 (31,64÷55,7) $p=0,3235$	43,54 (32,44÷54,64) $p=0,1715$
Тест Спилбергера – Ханина (личностная тревожность)	53,08 (46,83÷59,33)	55,29 (45,54÷65,04) $p=0,316$	51,71 (49,06÷54,36) $p=0,3264$	51,13 (46,83÷55,43) $p=0,1505$
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)	20,54 (17,43÷23,65)	21,88 (14,49÷29,27) $p=0,4348$	22,46 (17,98÷26,94) $p=0,0563$	26,29 (23,58÷29) $p=0$
Шкала депрессии Бека	8,92 (4,29÷13,55)	12,29 (3,5÷21,08) $p=0,0793$	8 (4,03÷11,97) $p=0,4706$	7,63 (3,38÷11,88) $p=0,0499$

Примечание: p – уровень значимости различия показателей с началом исследования (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни).

Таблица 3
Результаты лечения в группе II (пациенты, получившие курс из 15 инъекций)
Table 3
Treatment results in group II (patients who received a course of 15 injections)

Обследование по тесту	Значения в начале исследования	Значения в день последнего введения препарата	Значения на 30-й день	Значения на 90-й день
Тест Спилбергера – Ханина (ситуативная тревожность)	37,58 (30,47÷44,69)	40,29 (33,49÷47,09) p=0,1538	41,46 (29,96÷52,96) p=0,1614	44,13 (24,93÷63,33) p=0,1641
Тест Спилбергера – Ханина (личностная тревожность)	53,42 (45,64÷61,2)	54,46 (43,84÷65,08) p=0,7134	51,54 (47,88÷55,2) p=0,2445	51,42 (47,15÷55,69) p=0,2617
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)	18,63 (13,09÷24,17)	19,92 (13,62÷26,22) p=0,4605	21,96 (16,74÷27,18) p=0,058	25,96 (23,61÷28,31) p=0
Шкала депрессии Бека	10,04 (3,76÷16,32)	9,5 (3,04÷15,96) p=0,7397	7,79 (2,39÷13,19) p=0,1388	6,42 (2,42÷10,42) p=0,0456

Примечание: p – уровень значимости различия показателей с началом исследования (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни).

что в этой группе оценка была изначально ниже, чем в группе, получившей 10 инъекций, почти на 2 балла.

Полученные значения по шкале депрессии Бека указывают на эффективность гидроксиникотиноилглутамата кальция, способствующего уменьшению проявления депрессии: на 2,5 балла по усредненным данным. В группе I к концу наблюдения показатели были на 1 балл ниже начального уровня (табл. 2). В группе II выявлено плавное изменение показателей в сторону уменьшения: на 1 балл – при последней инъекции, на 3 балла – на 30-й день и на 4 балла – на 90-й день исследования (табл. 3). На 90-й день получены статистически значимые различия по шкале депрессии Бека в общей группе (по усредненным данным) (7,02; 2,89÷11,15 балла, p=0,0134).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительный период наблюдения за пациентами позволил установить наличие отсроченного клинического эффекта у большинства пациентов: на 90-й день от начала исследования, когда были зарегистрированы наиболее высокие показатели когнитивных функций. Это позволяет предположить, что данный период времени является оптимальным для клинической реализации опосредованных модуляцией AMPA-рецепторов процессов нейрональной пластичности и экспрессии нейротрофических факторов.

Известно, что некоторые ноотропные препараты оказывают психостимулирующий эффект, который приводит к усилению тревоги. В связи с этим мы посчитали целесообразным оценить уровень и динамику психоэмоциональных расстройств пациентов с ХИМ в ходе наблюдения. У всех участников исследования наблюдалось снижение уровня депрессии по шкале Бека, достигшее уровня статистически значимой достоверности при проведении полного курса терапии.



Тест Спилбергера – Ханина не выявил статистически значимых различий. Минимально значимые различия, зафиксированные на 90-й день (43,83; 28,32÷59,34 балла, $p=0,0675$ – для ситуативной тревожности и 51,27; 47,03÷55,51 балла, $p=0,0729$ – для личностной тревожности), могут указывать на возможное дополнительное направление исследований с большей дифференциацией групп пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод об эффективности применения гидроксиникотиноилглутамата кальция при терапии когнитивных и депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. Гидроксиникотиноилглутамат кальция оказывает устойчивый клинический эффект в отношении когнитивных функций и снижения депрессии.

Принимая во внимание различную комплаентность пациентов в группах I (66,66%) и II (100%) (см. данные табл. 2 и табл. 3), можно с уверенностью заключить, что у пациентов, получивших полный курс лечения гидроксиникотиноилглутаматом кальция из 15 инъекций, наблюдались более выраженная положительная динамика по всем оцениваемым показателям и, соответственно, более устойчивый эффект лечения по сравнению с пациентами с укороченным курсом лечения из 10 инъекций. Тем не менее, даже при лечении коротким курсом из 10 инъекций и неполной комплаентности (группа I) у пациентов наблюдалась положительная динамика по оцениваемым шкалам по сравнению с базовым уровнем до начала лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gogoleva A.G., Zakharov V.V. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84–91. Available at: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-84-91>. (in Russian)
2. Levin O.S. Predementia neurocognitive impairment in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9-2):10–17. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909210>. (in Russian)
3. Kulesh A.A., Emelin A.Yu., Bogolepova A.N., Doronina O.B., Zakharov V.V., Kolokolov O.V., Kotov S.V., Korsunskaya L.L., Kutlubayev M.A., Laskov V.B., Levin O.S., Parfenov V.A. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. Available at: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>. (in Russian)
4. Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H., Dickson D.W., Middlebrooks E.H., Meschia J.F. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019;92(24):1146–1156. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007654>
5. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):147–164. Available at: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000684>
6. Maksimova M.Yu., Airapetova A.S. Current Approaches in Treatment of Chronic Cerebral Ischemia During the COVID-19 Pandemic. *Nervous Diseases*. 2021;1:11–16. Available at: <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12302>. (in Russian)
7. Parfenov V.A. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Medical Council (Meditsinskiy sovet)*. 2020;8:11–17. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-11-17>. (in Russian)
8. Sabogal-Guáqueta A.M., Hobbie F., Keerthi A., Oun A., Kortholt A., Boddeke E., Dolga A. Linalool attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction mediated by glutamate and NMDA toxicity. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109295. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109295>
9. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Shamtieva K.V., Tsypushtanova M.M., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Bitsieva E.T., Filatov A.S., Byrochkina A.A., Krotenkova M.V. Survival, changes in cognitive functions and brain state in patients with cerebral microangiopathy (small vessel disease): 5-year follow-up. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(4):18–28. Available at: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.3>
10. Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Tanashyan M.M. Morphology and pathogenesis of white matter changes in chronic cerebrovascular pathology. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(2):78–88. Available at: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.9>. (in Russian)
11. Resolution of the Council of Experts on the topic “New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia”, March 31, 2023. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):139–143. Available at: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-139-143>. (in Russian)
12. Belskaya G.N. Modern neuroprotection in the complex treatment of patients with cerebrovascular diseases. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(10):117–122. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112101117>. (in Russian)
13. Granzotto A., Canzoniero L.M.T., Sensi S.L. A Neurotoxic Ménage-à-trois: Glutamate, Calcium, and Zinc in the Excitotoxic Cascade. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:600089. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.600089>
14. Lewerenz J., Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence? *Front Neurosci*. 2015;9:469. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00469>

15. Kiselev A.V., Vedenkin A.S., Stovbun I.S. Calcium salt 5-n (nicotinoyl)-l-glutamic acid weakens the depressive-like behavior and parkinsonian syndrome in rodents. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;168(7):56–59. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04643-5>. (in Russian)
16. Motin V.G., Kiselev A.V., Stovbun I.S. N-(5-hydroxynicotinoyl)-l-glutamic acid calcium salt modifies responses of rat hippocampal ca1 pyramidal neurons during orthodromic stimulation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(1):34–37. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4091-0>. (in Russian)
17. Kiselev A.V., Vostrikova E.V., Kalinina T.S., Stovbun S.V. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampasse in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):21–25. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904121>. (in Russian)
18. Skoromets A.A., Kotov S.V., Voronkov P.B., Popova V.V., Zubkova T.G., Kiselev A.V. Efficacy and safety of Ampasse therapy: 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. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105126>. (in Russian)
19. Zhitkova Yu.V., Gasparyan A.A., Saykhunov M.V., Kiselev A.V., Stovbun S.V. An observational study of the efficacy and safety of Ampasse in patients with moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2023;123(10):75–80. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202312310175>. (in Russian)
20. Jin J., Sklar G.E., Oh M.N.S., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008;4(1):269–286. doi: 10.2147/tcrm.s1458