

Роль цитиколина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений

Головачева В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) — основное проявление дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). По выраженности когнитивных нарушений ДЭП I стадии соответствует легким (субъективным) когнитивным нарушениям, ДЭП II стадии — умеренным когнитивным нарушениям, ДЭП III стадии — выраженным когнитивным нарушениям или сосудистой деменцией. Диагностика СКН основывается на наличии когнитивных нарушений, клинических и нейровизуализационных данных, подтверждающих наличие цереброваскулярного заболевания, на результатах нейропсихологического исследования, указывающих на когнитивный дефицит. Лечение СКН включает профилактику инсульта, предупреждение прогрессирования хронического цереброваскулярного заболевания (ХЦВЗ) и назначение препаратов, улучшающих когнитивные функции.

Цитиколин — один из самых часто используемых ноотропных препаратов при цереброваскулярной патологии. Цитиколин был синтезирован в Японии для лечения инсульта, затем он стал широко применяться в разных странах у пациентов с ХЦВЗ и СКН. Данные клинических исследований и Кокрановского систематического обзора доказывают эффективность и безопасность цитиколина у лиц пожилого и старческого возраста с СКН.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия; хроническое цереброваскулярное заболевание; сосудистые когнитивные нарушения; лечение; цитиколин; нооцил.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева В.А. Роль цитиколина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):119–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124

The role of citicoline in the treatment of dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment

Golovacheva V.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Vascular cognitive impairment (VCI) is the main manifestation of dyscirculatory encephalopathy (DEP). According to the severity of cognitive impairment, Stage I DEP corresponds to mild (subjective) cognitive impairment; stage II DEP to moderate cognitive impairment; stage III DEP to severe cognitive impairment or vascular dementia. VCI is diagnosed on the basis of cognitive impairment, the clinical and neuroimaging findings confirming the presence of cerebrovascular disease, and the neuropsychological study results indicating a cognitive defect.

Citicoline is one of the most widely used nootropic drugs for cerebrovascular pathology. The treatment of VCI involves the prevention of stroke and progressive chronic cerebrovascular disease (CCVD) and the use of drugs improving cognitive functions.

Citicoline is one of the most widely used nootropic drugs for cerebrovascular disease. This drug was synthesized in Japan to treat stroke, then it became widely used in different countries in patients with CCVD and VCI. The data of clinical trials and a Cochrane systematic review prove the efficacy and safety of citicoline in the elderly and senile patients.

Keywords: dyscirculatory encephalopathy; chronic cerebrovascular disease; vascular cognitive impairment; treatment; citicoline; noocyl.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva V.A. The role of citicoline in the treatment of dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):119–124.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — одно из самых распространенных заболеваний у лиц старшей возрастной группы [1]. В российской медицине диагнозы «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемия головного мозга» и «хроническое цереброваскулярное заболевание» (ХЦВЗ) считаются синонимами [2] и относятся к рубрике I67 «Другие цереброваскулярные заболевания» [3]. ДЭП — это хроническое сосудистое заболевание головного мозга, которое проявляется расстройством его функции [4]. Наиболее частые патоморфологические признаки ДЭП —

образование лакун и разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз), которые визуализируются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгеновской компьютерной томографии (КТ) [1]. Основное клиническое проявление ДЭП — когнитивные расстройства [5].

В современной зарубежной литературе диагнозы «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемия головного мозга» и «хроническое цереброваскулярное заболевание» практически не встречаются [2]. Это связано с тем, что в зарубежной практике используют такие термины, как

«сосудистые когнитивные нарушения» (СКН), «сосудистая деменция» [6, 7]. В отечественной медицине принято считать, что для ДЭП I стадии характерны легкие (субъективные) СКН, для ДЭП II стадии — умеренные СКН [5]. Легкие (субъективные) и умеренные СКН относятся к категории недементных когнитивных нарушений. ДЭП III стадии соответствует выраженным СКН или сосудистой деменции.

Сосудистое поражение головного мозга — вторая по частоте (после болезни Альцгеймера) причина развития деменции [8]. Среди всех видов деменции в 15–20% случаев определяется смешанный тип поражения головного мозга (сочетание болезни Альцгеймера и цереброваскулярного заболевания) [9]. К факторам риска развития СКН относятся инсульт, увеличение возраста, артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, абдоминальное ожирение, низкая физическая активность и низкий уровень образования [10]. Клинически явный или «немой» (выявляемый только при КТ или МРТ головного мозга) инсульт — основной фактор риска развития СКН [2, 11]. Выяснено, что когнитивные нарушения развиваются у половины пациентов, перенесших инсульт, и у 6–32% пациентов достигают степени деменции [9].

Своевременная диагностика недементных СКН позволяет назначить рациональную терапию и предупредить прогрессирование когнитивных нарушений до степени деменции [12]. Если сосудистая деменция уже развилась у пациента, то терапия будет направлена на замедление процессов прогрессирования болезни. В многочисленных исследованиях продемонстрировано: чем раньше начато лечение, тем оно эффективнее. Поэтому подчеркивается важность диагностики и лечения СКН на ранних, недементных этапах болезни [5].

Диагностика недементных СКН и сосудистой деменции

Для СКН характерен «неамнестический» тип, который проявляется относительной сохранностью памяти и значимым нарушением исполнительных функций (программирования и контроля) [13]. Для СКН типичны брадифрения, трудности концентрации и переключения внимания, отвлекаемость, снижение критики, нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения. При прогрессировании СКН появляются зрительно-пространственные расстройства.

Диагноз легких или умеренных СКН основывается на следующих критериях: 1) жалобы пациента и (или) его близких на нарушения памяти и другие когнитивные расстройства; 2) наличие легких или умеренных когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижение когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствие выраженных нарушений повседневной активности и деменции; 5) наличие клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания; 6) отсутствие данных, указывающих на другие заболевания с когнитивными нарушениями [9].

Для выраженных СКН (сосудистой деменции) характерен полифункциональный тип когнитивных расстройств, при котором отмечается снижение по меньшей мере двух когнитивных способностей. Пациент с сосудистой деменцией лишен независимости в повседневных делах, испыты-

вает выраженные затруднения в профессиональной деятельности и социально-бытовой сфере. Нарушения памяти при сосудистой деменции проявляются не так ярко, как при болезни Альцгеймера. Ведущие симптомы при сосудистой деменции — замедленность мышления, трудности переключения внимания, уменьшение критики, снижение фона настроения и эмоциональная лабильность. Обычно сосудистая деменция сочетается с нарушениями равновесия и ходьбы лобного типа, псевдобульбарным синдромом и амиостатическими расстройствами (акинезией, негрубой мышечной ригидностью) [9].

Диагноз выраженных СКН или сосудистой деменции устанавливают при наличии следующих критериев: 1) наличие синдрома деменции; 2) клинические, анамнестические и нейровизуализационные признаки цереброваскулярного заболевания (перенесенные инсульты или субклинические эпизоды локальной церебральной ишемии); 3) временная и причинно-следственная связь между сосудистым поражением головного мозга и когнитивными нарушениями [14].

Лечение СКН

Лечение СКН направлено на профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии [15]. Профилактика инсульта заключается в коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и других заболеваний, которые могут привести к нарушению мозгового кровообращения [1]. Терапия артериальной гипертензии — одна из наиболее эффективных мер профилактики инсульта [16, 17]. Если пациент с ДЭП, СКН перенес некардиоэмболический ишемический инсульт, то необходимо назначение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота, дипиридамола или клопидогрела). После кардиоэмболического инсульта рекомендуется использование непрямых антикоагулянтов (варфарин, дабигатран, ривароксабан или эликсабан). В большинстве случаев требуется назначение статинов, а при значительном стенозе (70–99% диаметра) внутренней сонной артерии — каротидная эндартерэктомия [5]. Одно из важных направлений в лечении ДЭП и СКН — когнитивное стимулирование, т. е. занятия такими видами деятельности, которые стимулируют умственную активность [18].

Если у пациента с ДЭП, СКН развилась депрессия, то необходимы психотерапия и назначение антидепрессантов [19]. Депрессия может быть вызвана психологическими проблемами и сосудистым поражением головного мозга. Пациентам с СКН не рекомендуется назначать препараты с холинолитическими свойствами (например, трициклические антидепрессанты) [20]. Целесообразно использование антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [21].

Для лечения сосудистой деменции показаны ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, в меньшей степени галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов (мемантин) [20, 22]. Эти препараты более эффективны при болезни Альцгеймера, чем при сосудистой деменции. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин не предупреждают прогрессирование легких и умеренных когнитивных нарушений в деменцию. Поэтому пациентам с СКН, смешанными и дегенеративными когнитивными на-

рушениями на стадии легких и умеренных назначают другие препараты, улучшающие когнитивные функции.

На сегодняшний день в мире представлено много препаратов, стимулирующих когнитивные функции [13]. Их эффективность при когнитивных нарушениях дискутируется [18]. Особый интерес вызывают препараты, эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. К таким препаратам относится цитиколин.

Фармакологические характеристики цитиколина

Цитидин 5'-дифосфат холин (ЦДФ-холин) — соединение, которое синтезируется в норме в организме человека и состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком [23]. Препарат цитиколин (ЦТФ-холин; рис. 1) содержит рибозу, пиродифосфат, цитозин и холин (необходимое промежуточное соединение для синтеза фосфатидилхолина) [24, 25]. Фосфатидилхолин входит в структуру клеточной мембраны. Ишемия головного мозга вызывает разрушение фосфатидилхолина до свободных жирных кислот и свободных радикалов, которые оказывают токсическое, повреждающее действие на ткань головного мозга. В исследованиях на моделях животных показано, что ЦДФ-холин защищает клеточные мембраны нейронов и митохондрий путем усиления синтеза и восстановления фосфолипидов. Также в условиях ишемии головного мозга ЦДФ-холин может препятствовать повреждению клеточной мембраны за счет подавления процессов высвобождения свободных жирных кислот. ЦТФ-холин ингибирует апоптоз, ассоциированный с церебральной ишемией и нейродегенерацией, и оказывает нейропротективный эффект [24, 25]. Таким образом, цитиколин приводит к быстрому восстановлению поврежденных мембран нейронов и мембран митохондрий в условиях ишемии.

ЦДФ-холин — водорастворимое соединение с биодоступностью 90% [25, 26]. Данное вещество может вводиться в организм парентерально или перорально. При пероральном введении цитиколин хорошо всасывается, имеется два пика его концентрации в плазме крови: первый — через 1 ч после приема, второй — через 24 ч. После всасывания цитиколин подвергается гидролизу с образованием цитидина и холина. Последние проходят через гематоэнцефалический барьер, и в головном мозге происходит ресинтез цитиколина, который превращается в фосфатидилхолин (рис. 2) [26]. Препарат цитиколин выводится медленно, с мочой и калом.

ЦДФ-холин — соединение, которое было выделено и синтезировано японскими учеными [27]. Изначально его использовали для лечения пациентов с инсультом. Препарат цитиколин стали широко применять в разных странах не только при острых cerebrovascularных заболеваниях, но и при ХЦВЗ [23–25]. Было выяснено, что цитиколин эффективен у пациентов с когнитивными нарушениями различной этиологии, ХЦВЗ, травмами головы, глаукомой, амблиопией. В комбинации с препаратами леводо-

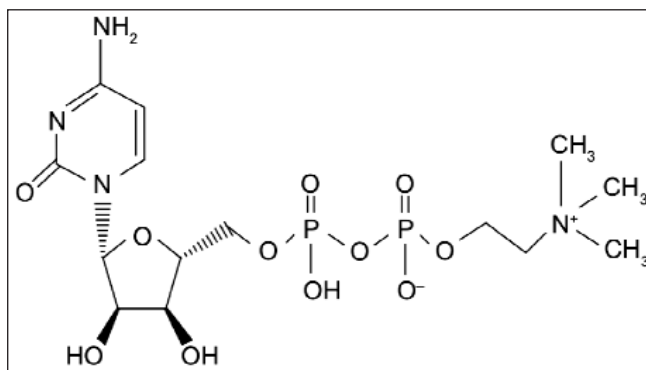


Рис. 1. Химическая структура цитиколина

пы цитиколин может назначаться при болезни Паркинсона. Сегодня цитиколин — одно из самых часто используемых лекарственных средств при cerebrovascularных заболеваниях [28].

Клинические исследования цитиколина в лечении сосудистых когнитивных нарушений и ХЦВЗ

Кохрановский систематический обзор. В 2004 г. были опубликованы результаты систематического Кохрановского обзора, посвященного эффективности и безопасности цитиколина в лечении когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений у пациентов пожилого возраста с ХЦВЗ [24]. Авторы проанализировали исследования с 1970-х гг. до 2003 г. В систематический обзор было включено 14 европейских рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых участвовали пожилые пациенты с когнитивными нарушениями вследствие ХЦВЗ. Задачей авторов была оценка влияния терапии цитиколитом на внимание, память, поведение и контроль за своими действиями, на общее состояние пациента, а также определение безопасности и возможных побочных эффектов цитиколина. Исследования отличались по дизайну, методам и критериям включения пациентов, по дозам цитиколина для лечения, по продолжительности терапии и наблюдения за пациентами, по тяжести и типу когнитивных нарушений и возрасту пациентов. В 12 исследованиях, вошедших в обзор, участвовали пациенты с легкими и умеренными СКН, сосудистой деменцией а в 2 — пациенты с болезнью Альцгеймера (легкой, умеренной степени). Возраст пациентов составлял от

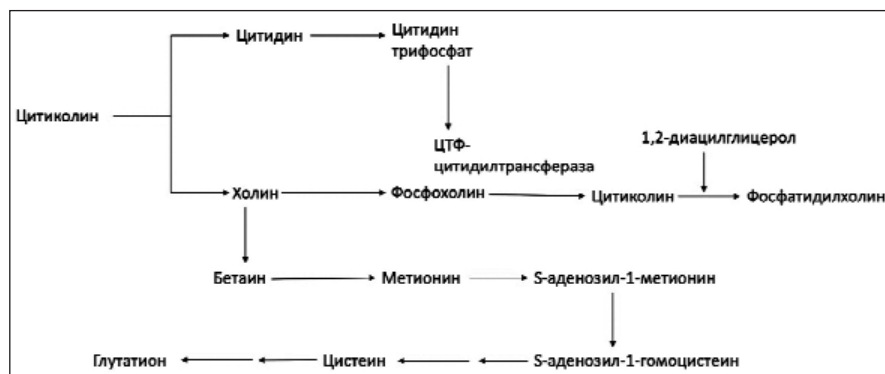


Рис. 2. Метаболический путь цитиколина в организме человека

55 до 70 лет, причем более ранние исследования включали более молодых пациентов. Средний возраст пациентов в систематическом обзоре — 60 лет. В более поздние исследования вошли пациенты с депрессией, а в более ранних наличие данного расстройства относилось к критериям невключения. Цитиколин назначался в дозах от 100 до 1000 мг ежедневно, пути введения препарата также отличались — перорально или парентерально. Продолжительность терапии цитиколином в 14 исследованиях тоже была разной — от 20 дней до 3 мес. Максимальный период наблюдения за пациентами составлял 3 мес.

Для анализа данных авторы систематического обзора использовали статистические модели фиксированного эффекта и среднее стандартизированное отклонение. Получены следующие данные:

1) *влияние цитиколина на внимание.* Были проанализированы результаты тестов на внимание у 760 пациентов, из них 369 получали терапию цитиколином, а 391 — плацебо. Суммарный эффект терапии цитиколином составил $-0,08$ [$-0,23$; $0,06$]. Сделано заключение, что терапия цитиколином улучшает внимание, но статистически незначимо;

2) *влияние цитиколина на память.* Оценены результаты тестов на память у 894 пациентов, из них 441 пациент получал терапию цитиколином, а 453 — плацебо. Суммарный эффект терапии цитиколином был $0,39$ [$0,10$; $0,68$]. Показано, что цитиколин достоверно значительно улучшает память;

3) *влияние цитиколина на поведенческие нарушения.* Проведен анализ тестов на поведенческие нарушения у 814 пациентов, из них 397 получали терапию цитиколином, а 417 — плацебо. Суммарный эффект терапии цитиколином составил $-0,70$ [$-1,20$; $-0,20$]. Сделан вывод, что цитиколин оказывает положительное влияние на поведение пациентов;

4) *влияние цитиколина на общее клиническое состояние пациентов.* Оценены результаты тестов у 217 пациентов, из которых 115 получали терапию цитиколином и 102 — плацебо. Суммарный эффект терапии цитиколином по сравнению с плацебо (статистический метод — Peto Odds Ratio) равнялся $8,89$ (95% доверительный интервал $5,19$; $15,22$), что демонстрирует небольшой положительный эффект цитиколина в отношении общего состояния пациентов;

5) *безопасность, переносимость и побочные эффекты терапии цитиколином.* Проведен анализ переносимости терапии у 891 пациента: 452 получали цитиколин, а 439 — плацебо. Показатель отсутствия побочных эффектов цитиколина по сравнению с плацебо (статистический метод — Peto Odds Ratio) составил $1,61$ (95% ДИ $0,98$; $2,65$). Отмечено, что побочные эффекты цитиколина встречались реже, чем при использовании плацебо. Сделано заключение, что терапия цитиколином безопасна и хорошо переносится пациентами.

Авторы обзора подчеркнули, что в целом цитиколин оказывает умеренное и устойчивое положительное влияние на СКН, особенно на память, умственные способности и контроль за поведением, но необходимы исследования с длительными периодами наблюдения за пациентами (более 3 мес).

Итальянское исследование IDEALE. В 2015 г. были опубликованы результаты открытого многоцентрового исследования, проведенного в Италии, — IDEALE [29]. Его особенность — длительный период наблюдения за пациен-

тами (9 мес). Целью исследования было определение эффективности и безопасности пероральной формы цитиколина у пожилых пациентов с СКН. Критерии включения в исследование: возраст ≥ 65 лет; результат тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) ≥ 21 балла или субъективные когнитивные расстройства (жалобы пациента на снижение памяти) при отсутствии нарушений по результатам КШОПС; наличие сосудистого повреждения головного мозга по данным нейровизуализации. Для оценки функциональной активности пациентов использовались две шкалы — активности в повседневной жизни (АПЖ) и инструментальной активности в повседневной жизни (ИАПЖ).

В исследование было включено 349 пациентов из 6 регионов Италии. Терапию цитиколином получали 265 пациентов, среди которых было 122 мужчины и 143 женщины 65–94 лет (средний возраст $79,9 \pm 7,8$ года). В контрольную группу вошли 84 пациента, среди которых было 36 мужчин и 48 женщин 67–90 лет (средний возраст $78,9 \pm 7,01$ года). Пациенты получали цитиколин перорально по 500 мг 2 раза в день в течение исследования.

Результаты исследования были следующими:

1) в группе цитиколина по данным КШОПС не установлено значимых изменений к 3-му и 9-му месяцам наблюдения ($22,4 \pm 4$ балла исходно; $22,7 \pm 4$ балла на 3-м месяце и $22,9 \pm 4$ балла на 9-м месяце наблюдения). Прослеживалась лишь небольшая тенденция к улучшению когнитивных функций на 9-м месяце;

2) в группе контроля отмечалось ухудшение когнитивных функций по результатам КШОПС ($21,5$ балла исходно; $20,4$ балла на 3-м месяце и $19,6$ балла на 9-м месяце наблюдения; $-1,9$ балла при сравнении результатов исходно и на 9-м месяце наблюдения);

3) значимые различия обнаружены по КШОПС между группой цитиколина и группой контроля на 3-м ($p < 0,0001$) и 9-м ($p < 0,0001$) месяцах наблюдения. На 3-м и 9-м месяцах результаты по КШОПС были значимо лучше в группе цитиколина, чем в группе контроля (рис. 3, а, б);

4) в целом в группе цитиколина не выявлено значимых различий по шкалам АПЖ, ИАПЖ по сравнению с контрольной группой на 3-м и 9-м месяцах наблюдения;

5) на фоне лечения цитиколином к 3-му и 9-му месяцам более молодые пациенты (65–74 лет) по сравнению с более пожилыми (75–84 года и > 85 лет) демонстрировали более высокие результаты по всем шкалам, но различие было незначимым;

6) во время терапии цитиколином не отмечено серьезных побочных эффектов. Кратковременное ощущение возбуждения или беспокойства наблюдалось у $5,6\%$ пациентов, желудочно-кишечное расстройство — у $4,5\%$, головная боль — у $3,6\%$.

Авторы исследования пришли к заключению, что цитиколин — эффективный и обладающий хорошей переносимостью препарат для лечения умеренных СКН. Авторы рекомендуют цитиколин для терапии умеренных СКН.

Испанское исследование с двухлетним периодом наблюдения и длительной терапией цитиколином. В 2013 г. [30] и в 2016 г. [31] J. Alvarez-Sabin и соавт. опубликовали результаты длительного наблюдения за пациентами, получающими терапию цитиколином. В исследование были включены пациенты, которые впервые перенесли ишемический инсульт.

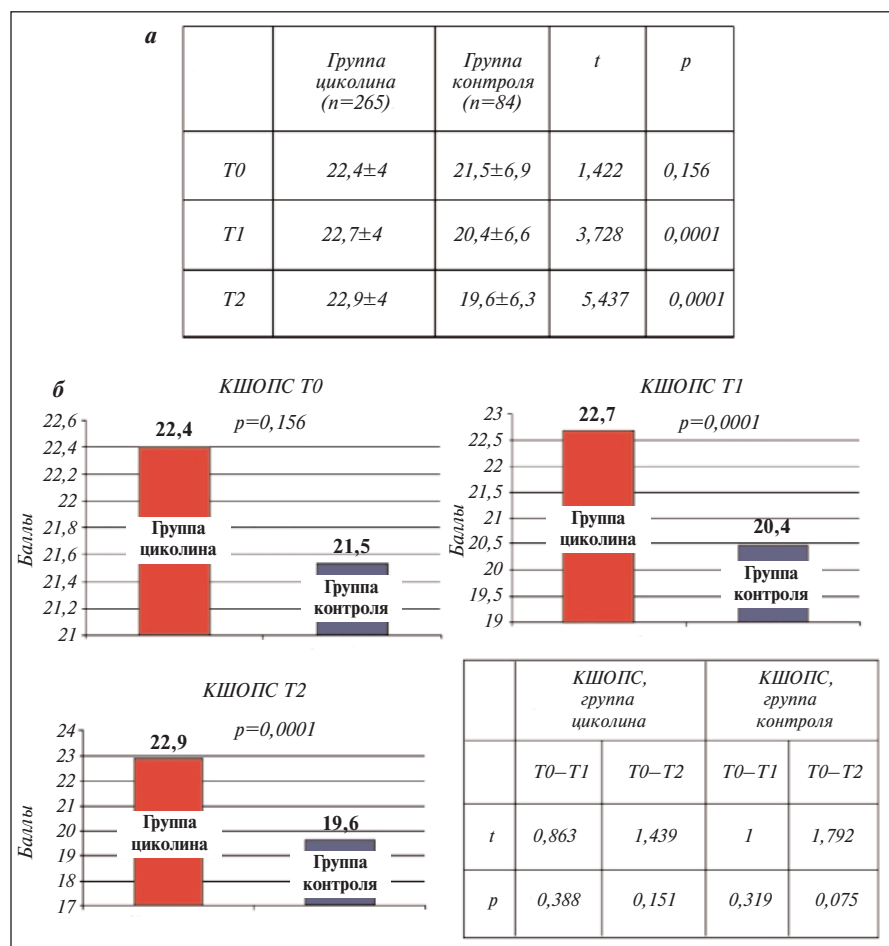


Рис. 3. Сравнение результатов по КШОПС в группе цитиколина и группе контроля (а, б). T0 — до начала терапии; T1 — 3-й месяц наблюдения; T2 — 9-й месяц наблюдения; p — коэффициент, где статистически значимо $p < 0,05$; t — коэффициент Стьюдента

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности длительной терапии цитиколином у пациентов с СКН и перенесенным ишемическим инсультом. В 2013 г. были опубликованы результаты наблюдения за пациентами в течение 6 и 12 мес после инсульта, а в 2016 г. — результаты двухлетнего наблюдения. На 6-м и 12-м месяцах наблюдения в группе цитиколина отмечено значимое улучшение внимания, исполнительных функций и зрительно-пространственной ориентации по сравнению с группой контроля. Через 2 года наблюдения в группе цитиколина качество жизни пациентов было лучше, чем в группе контроля. Более старший возраст и отсутствие терапии цитиколином были ассоциированы с более низким качеством жизни. Ав-

торы показали, что длительная терапия цитиколином значительно улучшает когнитивный статус пациентов, перенесших ишемический инсульт.

К российским препаратам цитиколина относится Нооцил. Препарат выпускается в форме раствора для приема внутрь, в виде флаконов по 10 мл, в 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина. Для лечения ДЭП и СКН Нооцил принимают внутрь по 500–2000 мг в день (по 5–10 мл 1–2 раза в день). Дозу препарата и продолжительность приема определяет врач. Исходя из результатов европейских исследований, при ДЭП и СКН рекомендуется проводить терапию цитиколином не менее 3 мес [26].

Заключение

Таким образом, СКН — основное проявление ХЦВЗ (ДЭП). Сосудистое поражение головного мозга — вторая по частоте причина развития деменции. Своевременная диагностика и лечение СКН на более ранних стадиях позволяют замедлить прогрессирование болезни и могут предупредить развитие деменции. Лечение СКН включает в себя профилактику инсульта и терапию ХЦВЗ. Ключевая терапевтическая мера — коррекция сердечно-сосудистых факторов риска с помощью фармакотерапии и нелекарственных методов. Для лечения СКН также назначают препараты, направленные на улучшение когнитивных функций. Среди множества пре-

паратов данной группы выделяют цитиколлин, который изучался в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с острыми цереброваскулярными заболеваниями и ХЦВЗ. Препарат оказывает нейропротективный эффект и препятствует повреждению мембран нейронов и мембран митохондрий в условиях ишемии головного мозга. Цитиколлин улучшает память, умственные способности, контроль над поведением, исполнительные функции у пациентов пожилого и старческого возраста с СКН. Авторы европейских исследований рекомендуют цитиколлин для лечения СКН. Нооцил — российский препарат цитиколина, который выпускается в форме раствора во флаконах и показан для лечения СКН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.]
2. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хрониче-

- ского цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):4–9. [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):4–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-

2711-2016-3-4-9

3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Женева; 1995. [International statistical classification of diseases and problems related to health. *Tenth revision*. (ICD-10). Geneva; 1995].
4. Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых по-

ражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;85(9):1281-8.

[Shmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1985;85(9):1281-8. (In Russ.)].

5. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с.

[Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.].

6. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition. In: Carlson LA, Gottfries SG, Winblad B, editors. *Vascular dementia: ethiology, pathogenesis and clinical aspects*. Basel: S. Karger; 1994. P. 2-4.

7. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Feb;25(1):147-164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.

8. WHO Dementia (2017). <http://www.who.int/media/centre/factsheets/fs362/en/>.

9. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.

10. Michel JP. Is possible to delay or prevent age-related cognitive decline? *Korean J Fam Med*. 2016 Sep;37(5):263-6. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.5.263. Epub 2016 Sep 21.

11. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42.

[Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42

12. Парфенов ВА, Локшина АБ, Гришина ДА и др. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. Медицинский совет. 2017;(15):22-6.

[Parfenov VA, Lokshina AB, Grishina DA, et al. The use of naftidrofuryl at moderate vascular cognitive disorders. *Meditsinskii sovet*. 2017;(15):22-6. (In Russ.)].

13. Парфенов ВА, Живолупов СА, Захаров ВВ и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в невроло-

гической практике (материалы «Круглого стола»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):139-45.

[Parfenov VA, Zhivolupov SA, Zakharov VV, et al. Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):139-45. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145

14. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250-60.

15. Sposato LA, Kapral MK, Fang J, et al. Declining incidence of stroke and dementia: Coincidence or prevention opportunity? *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 May 1;141(5):428. doi: 10.1001/jamaoto.2015.0540.

16. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.

17. Peng J, Lu F, Wang Z, et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Dec;15(12):904-10. doi: 10.1016/j.jamda.2014.07.005. Epub 2014 Sep 18.

18. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):61-7.

[Parfenov VA Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67

19. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 May;26(3):169-83. doi: 10.1177/1533317511402051. Epub 2011 Mar 23.

20. Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther*. 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S5.

doi: 10.1186/alzrt201. Epub 2013 Jul 8.

21. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011 Apr 1;107(7):972-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017. Epub 2011 Jan 20.

22. Hausner L, Frölich L. Antidementia drug therapy of Alzheimer's dementia: Status 2018 and Outlook. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Feb;144(3):156-160. doi: 10.1055/a-0658-6720. Epub 2019 Jan 31.

23. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1995 Oct;17 Suppl B:1-54.

24. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269.

25. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011 Jan;42(1 Suppl):S33-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435. Epub 2010 Dec 16.

26. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging*. 2015 Sep 3;10:1421-9. doi: 10.2147/CIA.S87886. eCollection 2015.

27. Fioravanti M, Yanagi M. 2005. Cytidine-diphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD000269.

28. Secades JJ. Citicoline in the Treatment of Cognitive Impairment. *J Neurol Exp Neurosci*. 2019;5(1):14-26. doi: 10.17756/jnen.2019-047

29. CotroneoAM, CastagnaA, PutignanoS, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.

30. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602. Epub 2013 Feb 7.

31. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 16;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.03.2020/26.03.2020/1.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ОЗОН Фармацевтика». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by OZON Pharmaceuticals. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>