

Эффективность и безопасность Рекогнана (цитиколин) при коррекции когнитивных нарушений различной этиологии

© О.А. ШАВЛОВСКАЯ¹, И.А. БОКОВА²

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Недостаточность ацетилхолина (производное холина) может приводить к развитию когнитивных нарушений (КН). Одним из наиболее известных и хорошо изученных лекарственных препаратов, содержащих холин, обладающих нейропротективными свойствами, является Рекогнан (цитиколин). В ряде исследований продемонстрирована эффективность Рекогнана в отношении легких КН, острых и хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ), перенесенной черепно-мозговой травмы. Рекогнан улучшает память и другие когнитивные функции на фоне астении вследствие стресса или повышенной когнитивной и эмоциональной нагрузки или перенесенной инфекции у здоровых лиц молодого возраста, а также оказывает превентивное воздействие в отношении снижения когнитивных функций в процессе возрастных изменений. Длительность терапии может достигать 6 мес и более — до 12 мес в зависимости от состояния пациента. Схемы терапии включают в себя двухэтапное назначение Рекогнана: при ХЦВЗ в/м по 1000 мг/сут в течение 30 дней, в остром периоде ишемического инсульта в/м или в/в по 1000 мг каждые 12 ч с 1-х суток после установления диагноза, через 3—5 дней после начала терапии, при сохранности функции глотания возможен переход на пероральный прием препарата.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения, когнитивные нарушения, Рекогнан, цитиколин.

Информация об авторах:

Шавловская О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Боква И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Автор, ответственный за переписку: Шавловская О.А. — e-mail: shavlovskaya@lmsmu.ru

Как цитировать:

Шавловская О.А., Боква И.А. Эффективность и безопасность Рекогнана (цитиколин) при коррекции когнитивных нарушений различной этиологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):22–28.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202312311122>

Recognan (citicoline) efficacy and safety in cognitive impairment correction of various nosological forms

© О.А. SHAVLOVSKAYA¹, I.A. BOKOVA²

¹International Restorative Medicine University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Insufficiency of a choline derivative (acetylcholine) can lead to the development of cognitive impairment (CI). One of the most well-known and well-studied medical drugs (MD) containing choline and having neuroprotective properties is citicoline (Recognan). A number of studies have demonstrated the effectiveness of Recognan in relation to mild CI, chronic cerebrovascular diseases (CVD), acute vascular disorders (including post-traumatic genesis). Recognan improves memory and other cognitive functions in healthy young people against the background of asthenia due to stress or increased cognitive and emotional stress or infection, and also has a preventive effect on fading cognitive functions in the process of age-related changes. The duration of neuroprotection can reach 6 months or more — up to 12 months, depending on the patient's condition. Therapy regimens include two-stage Recognan prescribing: with CVD intramuscularly (i/m) at 1000 mg /d for 30 days, in the acute period of ischemic stroke, i/m or intravenously (i/v) at 1000 mg every 12 hours from the first day after diagnosis, 3—5 days after the start of therapy, with preservation functions of swallowing, it is possible to switch to per oral (p/o) drug administration.

Keywords: chronic cerebral ischemia, encephalopathy, cerebrovascular accident, cognitive disorders, Recognan, citicoline.

Information about the author:

Shavlovskaya O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Bokova I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Corresponding author: Shavlovskaya O.A. — e-mail: shavlovskaya@lmsmu.ru

To cite this article:

Shavlovskaya OA, Bokova IA. Recognan (citicoline) efficacy and safety in cognitive impairment correction of various nosological forms. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(11):22–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231231122>

Распространенность недементных когнитивных нарушений (КН) у лиц в возрасте старше 80 лет достигает 40%. Учитывая тенденцию к постарению населения, увеличивается и распространенность КН [1]. В эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ, включившем в себя данные 4308 пациентов в возрасте 65–107 лет из 11 регионов Российской Федерации, впервые получены отечественные данные о распространенности КН у лиц в возрасте ≥ 65 лет в общей популяции [2]. У 60,8% обследуемых были выявлены КН, у 19,9% — выраженные нарушения (0 или 1 балл по результатам теста Мини-КОГ) [3].

В ряде проведенных исследований продемонстрирована роль важнейшего нейромедиатора, производного холина (ацетилхолина), недостаточность которого может приводить к развитию КН. Одним из наиболее известных и хорошо изученных лекарственных препаратов, содержащих холин, и обладающих нейропротективными свойствами, является цитиколин, представляющий собой эндогенное химическое соединение, название которого происходит от сокращения цитидин-5'-дифосфохолина (ЦДФ-холин). Действующее вещество цитиколина входит в структуру фосфолипидных клеточных мембран, благодаря чему препарат улучшает нейротрансмиссию и замедляет процессы апоптоза. Воздействие цитиколина проявляется в активации метаболизма нейронов, ингибировании фосфолипаз, что ведет в итоге к снижению избыточного образования свободных радикалов [4].

Цитиколин состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком. Цитидин — нуклеотид (компонент РНК), образующийся при соединении цитозина с рибозой β -N1-гликозидной связью. Холин является субстратом для образования ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина. Цитиколин способствует биосинтезу структурных фосфолипидов в мембранах нейрональных клеток (особенно фосфатидилхолина), улучшает метаболизм в мозге (за счет увеличения уровня гистондеацетилазы сиртуин-1 III класса), повышает уровни норэпинефрина и дофамина в ЦНС и ускоряет регресс отека мозга [5].

Показано, что нейропротективный механизм действия цитиколина реализуется следующими путями: поддержанием нормального уровня кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и сфингомиелина; активацией биосинтеза фосфатидилхолина; стимуляцией синтеза глутатиона и ослаблением процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект); нормализацией активности Na^+ - K^+ -АТФазы; снижением активности фосфолипазы A2 (блокирование нейровоспаления, вызванного ишемией и выработкой активных форм кислорода); активацией энергетических процессов в нейронах; активацией нейрональных митохондриальных цитохромов (нормализация процессов тканевого дыхания); ингибированием глутаматиндуцированного апоптоза; усилением синтеза ацетилхолина и активности тирозингидроксилазы, секреции дофамина, увеличением концентрации в ЦНС норэпинефрина и серотонина [6].

В настоящее время в России при лечении пациентов с КН широко применяется Рекогнан (цитиколин) («Герофарм»,

Россия), который продемонстрировал высокую эффективность при восстановлении когнитивных функций на фоне цереброваскулярной патологии (острая и хроническая ишемия головного мозга), посттравматических и дегенеративных заболеваниях головного мозга и также оказывает положительное влияние на проявления астенического синдрома и эмоциональные нарушения.

Влияние цитиколина на возраст-ассоциированные нарушения памяти

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности цитиколина при возрастных нарушениях памяти. В исследование вошли пациенты обоих полов ($n=100$) в возрасте 50–85 лет.

Критерии включения: значения ≥ 24 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), ≥ 85 баллов по краткому тесту интеллекта Кауфмана (второе издание), ≤ 5 баллов по Краткой гериатрической шкале депрессии (Mini Geriatric Depression Scale, MGDS), отсутствие в состоянии здоровья изменений, которые помешали бы выполнять задания (по данным истории болезни и результатов лабораторных тестов) [7]. Участники рандомизировали на две группы: 1-я группа ($n=49$) получала цитиколин по 500 мг/сут, 2-я ($n=51$) — плацебо, курс терапии составил 12 нед. Использовали батарею тестов для оценки рабочей памяти (Monkey Ladder Task), кратковременной пространственной памяти (Spatial Span), кратковременной вербальной памяти (Digit Span Task), для оценки эпизодической памяти — парное ассоциативное задание (Paired Associate Task), избирательного внимания — тесты Feature Match and Interlocking Polygons Tasks и Sustained Attention to Response Task. Функцию памяти оценивали при помощи компьютерных тестов (Cambridge Brain Sciences, Торонто, Онтарио, Канада), когнитивные функции — при помощи опросников MMSE и MGDS. Также фиксировали артериальное давление, индекс массы тела, нежелательные явления (НЯ). Установлено, что на фоне 12 нед приема цитиколина статистически значимо по сравнению с плацебо существенно улучшилась эпизодическая ($p=0,0025$) и совокупная ($p=0,0052$) память. Серьезных НЯ не зарегистрировано. Авторы сделали вывод, что прием цитиколина оказывает превентивное действие на снижение когнитивных функций в процессе возрастных изменений [7].

Эффективность цитиколина в коррекции КН при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ХЦВЗ) и черепно-мозговой травме (ЧМТ)

Цитиколин обладает выраженным нейрорепаративным действием, стимулируя процессы нейро- и ангиогенеза вследствие угнетения синтеза фосфолипазы A2, уменьшения накопления свободных жирных кислот, восстановления

функционирования $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы, усиления активности антиоксидантных систем, ингибирования окислительного стресса и апоптоза, позитивного влияния на холинергическую передачу, модуляции дофамин- и глутаматергической нейротрансмиссии [8].

С использованием критериев PRISMA [9] проведен анализ 44 из 1586 отобранных исследований (клинические и мультицентровые исследования, метаанализы) по назначению цитиколина при постинсультных нарушениях двигательных функций, для улучшения когнитивных функций, при последствиях ЧМТ [10]. Результаты анализа 44 исследований составили доказательную базу эффективности цитиколина [10]:

1. Последствия инсульта. Обследование: шкала оценки тяжести инсульта (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина, индекс Бартел, Скандинавская шкала инсульта, шкала оценки качества жизни (Euro Quality of Life-5).
2. КН. Обследование: шкала MMSE, MGDS, шкала повседневной активности (Activities of Daily Living, и Instrumental Activity of Daily Living), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment), Калифорнийский тест на вербальное обучение (California Verbal Learning Test), шкалы исходных болезней Паркинсона (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition), шкала оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale), шкала общего клинического впечатления об изменении (Clinical Interview Based Impression of Change), шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale), нейропсихиатрический опросник (Neuropsychiatric Inventory).
3. Последствия ЧМТ. Обследование: Японская шкала комы, шкалы общего улучшения (Global Improvement Rating), комы Глазго (ШКГ), тяжести травмы (Injury Severity Score), оценки тяжести травматического повреждения головного мозга по данным компьютерной томографии (Rotterdam CT score).

Авторами исследований сделан вывод, что, по результатам многочисленных специализированных тестов, принятых в клинической практике для оценки функций, в большинстве случаев на фоне приема цитиколина отмечены статистически значимые изменения — положительная динамика показателей [10].

В многоцентровой наблюдательной программе продемонстрирована эффективность и безопасность российского препарата Рекогнан в терапии КН и депрессивных расстройств при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ХЦВЗ) на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. В исследование были включены пациенты ($n=736$; средний возраст $64,5 \pm 8,7$ года) с дисциркуляторной энцефалопатией, умеренными КН и легкой деменцией [11]. Терапию Рекогнаном (в/м по 1000 мг/сут) проводили в течение 30 дней. Динамику состояния когнитивных функций оценивали по шкале MMSE, зрительно-пространственной координации и памяти (тест CDT), выраженности депрессии — по шкале MGDS. Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение выраженности КН (значения по шкале MMSE 21 балл в 1-й день и 27 баллов на 30-й день), улучшения выполнения теста CDT (7 и 9 баллов соответственно), уменьшение выраженности депрессии (шкала MGDS — 8 и 5 баллов соответственно). При терапии Рекогнаном не зафиксировано серьезных НЯ, случаев лекарственного взаимодействия, ухудшения лабораторных и электрофизи-

ологических показателей. Авторы сделали вывод, что применение Рекогнана способствует уменьшению выраженности КН, в частности улучшению зрительно-пространственной координации и уровня депрессии [11].

В одном из исследований в качестве оценки эффективности терапии Рекогнаном проведена количественная ЭЭГ у пациентов ($n=12$; возраст 31—74 года, средний — 57 ± 11 лет) с энцефалопатией [12]. Психоорганический синдром наблюдался у $1/2$ пациентов, КН — у другой $1/2$. Наблюдался рост мощности спектров ЭЭГ в частоте доминирующего альфа-ритма у 75% больных, страдающих энцефалопатией. По мнению авторов, положительная динамика спектральной мощности ЭЭГ свидетельствует об уменьшении действия ишемии за счет нейрорепаративного действия Рекогнана [12].

Применение Рекогнана при острой цереброваскулярной патологии

Продемонстрировано нейропротективное действие Рекогнана в остром и раннем восстановительном периоде инсульта, сопровождающемся КН. В одном из исследований проведена оценка эффективности и безопасности применения Рекогнана у пациентов ($n=79$; возраст 30—80 лет, средний — $64,2 \pm 11,7$ года) с острым ишемическим инсультом (ИИ) [13]. Всем пациентам Рекогнан вводили в/в по 1000 мг/сут в течение 15 дней. Динамику состояния и эффективность восстановления когнитивных функций оценивали по шкале MMSE (17 баллов в 1-й день и 27 баллов на 15-й день), уровень сознания — по ШКГ (13—14 и 9—12 баллов в 1-й день и 13—14 баллов на 15-й день), выраженность очаговой неврологической симптоматики — по шкале NIHSS (8,5 и 3 балла соответственно), степень функционального восстановления — по шкале шкала Рэнкина (4 и 2 балла соответственно), оценивали индекс Бартел (50 и 90 баллов соответственно) и индекс мобильности Ривермид (4 и 13 баллов соответственно). На фоне терапии Рекогнаном наблюдались уменьшение выраженности КН, улучшение памяти, регресс неврологической симптоматики и повышение двигательной активности. Авторы сделали вывод, что применение в комплексной терапии Рекогнана (1000 мг/сут) у больных с ИИ в течение 15 дней способствует снижению выраженности КН, неврологической симптоматики и улучшает процессы восстановления двигательной активности [13].

Применение Рекогнана при ЧМТ

ЧМТ — повреждение головного мозга в результате внешнего механического воздействия, которое может привести к временному или необратимому ухудшению состояния или смерти, особенно в умеренных и тяжелых случаях, которое считается неврологическим заболеванием эпидемического масштаба в мире. С 1990 по 2016 г. стандартизированная по возрасту распространенность ЧМТ в мире увеличилась на 8,4%. ЧМТ поражает как пожилых, главным образом из-за падений, так и молодых вследствие дорожно-транспортных травм, нападений или несчастных случаев, связанных со спортом и работой. В 2016 г. в мире было зарегистрировано 27,08 млн новых случаев ЧМТ, стандартизированный по возрасту показатель заболеваемо-

сти 369 на 100 тыс. населения, распространенность ЧМТ 55,5 млн [14]. В соответствии с критериями PRISMA были проанализированы данные 11 исследований, в результате чего были представлены свидетельства преимуществ цитиколина в сочетании с другими методами оказания медицинской помощи при ведении пациентов с осложненной легкой, умеренной и тяжелой ЧМТ. Авторы отметили, что эффективность цитиколина не зависит от используемой дозы и способа введения (перорально или парентерально) [14].

Проведено двойное рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование с участием 147 пациентов с ушибом головного мозга легкой степени (подтвержден МРТ), длительность наблюдения составила 65 дней. В результате исследования была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность отечественного Рекогнана и зарубежного цераксона в терапии КН на фоне ЧМТ [4]. К окончанию исследования значения по шкале MMSE оказались равны ($p=0,668$) и соответствовали норме. Авторы сделали вывод, что Рекогнан не вызывает у пациентов серьезных НЯ и негативных изменений лабораторных показателей. Таким образом, Рекогнан эффективен при коррекции КН у пациентов, перенесших ЧМТ.

Применение Рекогнана у молодых пациентов с КН на фоне астенического синдрома (АС)

Продemonстрирована эффективность Рекогнана при коррекции КН, АС, эмоциональных и вегетативных нарушений [15–19]. В одном из исследований приняли участие преподаватели ($n=16$) и учащиеся ($n=42$) вузов, средний возраст $27,8 \pm 12,1$ года. Испытуемые 1-й группы ($n=29$) получали Рекогнан по 500 мг/сут в течение 30 дней, 2-й ($n=29$) — Рекогнан не получали [15]. Для оценки состояния участники обследовались трижды: исходно, на 15-е и 30-е сутки. Использовались субъективная шкала выраженности астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), шкала вегетативных нарушений А.М. Вейна, анкета оценки ночного сна (А.М. Вейн, Я.И. Левин), проба Шульце, тесты запоминания пар слов и пар фраз, тесты «счетные операции» и «словесный лабиринт» по А. Лачинс, тест Маселона (оценка продуктивности вербального воображения), шкала психологического стресса PSM-25 в адаптации Н.Е. Водопьяновой, интегративный тест тревожности. У обследуемых, принимавших Рекогнан, на 30-й день терапии выявлены статистически значимое улучшение выполнения тестов запоминания пар слов (у 64,3%, $p=0,028$), запоминание пар фраз (у 39,3%, $p=0,011$), (счетных операций у 64,3%, $p=0,027$). После 30-дневной терапии Рекогнаном было выявлено повышение концентрации внимания на 69% и улучшение памяти на 64,3%, уменьшение выраженности АС на 55,2% и вегетативных нарушений на 65,5%, улучшение качества сна на 51,7%, улучшение продуктивности вербального воображения на 64%, счетных функций на 64,3%, скорости и эффективности мыслительной работы на 58,6% и снижение показателей тревоги на 55,2%. Авторы отметили, что применение Рекогнана способствует улучшению когнитивных функций, устранению вегетативных проявлений и АС начиная с 15-х суток терапии, с сохранением эффективности в последующем.

Проведена оценка эффективности применения Рекогнана у пациентов с легкими КН на фоне АС и тревожных нарушений ($n=38$, средний возраст $27,8 \pm 12,1$ года) [16, 17]. В ос-

новной группе пациенты получали Рекогнан (по 100 мг в 1 мл) в течение 30 дней, в группе сравнения — не получали. Для оценки динамики использовались эмоциональный тест Фордайса, шкала субъективного счастья, шкала надежды, шкала эмоциональной зрелости М. Аткинсона и др. Все испытуемые были обследованы до начала терапии, на 15-е и 30-е сутки. После курса терапии Рекогнаном отмечено улучшение оцениваемых показателей [16, 17].

Изучена эффективность терапии Рекогнаном у 58 пациентов в возрасте 18–45 лет с легкими КН [18, 19]. После 2-недельного курса терапии Рекогнаном отмечено статистически значимое ($p=0,0002$) улучшение показателей выполнения графической пробы на 84%, пробы на реципрокную координацию на 60%, счетных функций на 44%. По окончании 30-дневного курса лечения Рекогнаном наблюдалось статистически значимое ($p=0,0499$) улучшение показателей выполнения графической пробы на 71,4%, координации на 46,4%, счетных функций на 48%. Авторы отметили, что полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии Рекогнана на состояние когнитивных функций, показатели зрительно-моторной координации и пространственных представлений, нейродинамические характеристики движения.

Применение Рекогнана и Кортексина в комплексной терапии КН

Оправдано назначение комплексной терапии Рекогнаном и Кортексином пациентам с ХЦВЗ. Цитиколин способствует торможению апоптоза, поддержке энергетического метаболизма, модуляции нейротрансмиссии, вазодилатации, угнетению воспаления, улучшению метаболизма глюкозы и антиоксидантному действию, а Кортексин, оказывая влияние на ионотропные и метаболитные глутаматные и ГАМКергические рецепторы, предотвращает эксайтотоксичность, способствует оптимизации процессов возбуждения и торможения, что клинически значимо для пациентов с ХЦВЗ [20].

Проведен анализ результатов многоцентровой наблюдательной программы по оценке эффективности комплексной терапии препаратами Кортексин и Рекогнан КН у пациентов с ХЦВЗ. В исследование вошли 309 пациентов (возраст 30–80 лет, средний — $63,4 \pm 9,4$ года,) с ХЦВЗ и КН [21]. КН оценивали, используя шкалу MMSE и тест CDT, степень депрессии — шкалу MGDS. Все пациенты получали Рекогнан (1000 мг/сут) 1 мес и Кортексин (10 мг/сут) 10 дней. В результате получены статистически значимые изменения показателей по шкале MMSE (19,9 балла в 1-й день и 26,8 балла на 30-й день, $p<0,01$), по CDT (6,6 и 8,3 балла соответственно) и по MGDS (8,6 и 4,8 балла соответственно). Была продемонстрирована высокая эффективность терапии больных с КН при ХЦВЗ, что, по мнению авторов, дает возможность рекомендовать комплексное назначение Рекогнана и Кортексина при ХЦВЗ.

Цитиколин и постковидные КН

В проведенных исследованиях с участием пациентов, перенесших COVID-19, было отмечено, что в острой фазе частым проявлением поражения нервной системы являются КН [22]. В одном из когортных исследований бы-

ло показано, что у 56% из 236 379 пациентов, перенесших COVID-19, через 6 мес имели место психоневрологические расстройства, в том числе КН. Цитиколин, назначаемый пациентам с постковидными КН, повышает экспрессию молчащего информационного регулятора 1 (Silent Information Regulator 1, SIRT1), оказывающего антиапоптотический эффект за счет снижения образования каспаз. У пациентов с COVID-19 активация SIRT1 может ослаблять вызванное вирусом гипервоспаление и КН, обусловленные нейровоспалением. Цитиколин уменьшает выраженность индуцированного вирусом SARS-CoV-2 нейровоспаления через зависимый от SIRT1 путь, увеличивая экспрессию фактора транскрипции (forkhead box O, Foxo) и аденозин-монофосфат-протеин-киназы (Adenosine Monophosphate Protein Kinase, AMPK). Авторы считают активацию сигнального пути SIRT1/Foxo/AMPK цитиколином ценной для подавления нейровоспаления при COVID-19.

В России проведено исследование постковидных КН и АС у молодых пациентов ($n=87$, средний возраст $33,7\pm2,3$ года) [23]. Проводилась оценка состояния когнитивных функций (тесты MMSE, запоминания 5 слов, Шульте), тяжести АС (шкала MFI-20), выраженности тревожного синдрома (шкала тревоги Спилбергера). КН были выявлены у 52,8% пациентов, АС — у 47,1%, сочетание КН и АС наблюдалось у 41,4%, тревожные нарушения — у 87,3%. Всем больным назначали комбинированную терапию: на первом этапе — Рекогнан (1000 мг в/м 5 инъекций), далее — Рекогнан по 1000 мг в саше (20 дней) и Кортексин (10 мг — 3 мл в/м ежедневно, 10 инъекций), через 4 нед после лечения проводили повторное обследование. Авторами выявлено улучшение показателей выполнения тестов MMSE ($28,65\pm0,6$ балла в 1-й день и $29,5\pm0,54$ балла на 30-й день, $p<0,01$), воспроизведения 5 слов ($p<0,05$) и Шульте ($p<0,01$). Установлено, что комплексная терапия Рекогнаном и Кортексином способствует улучшению когнитивных функций, уменьшению выраженности проявлений астении и тревоги.

Применение Рекогнана у пациентов с соматоформными расстройствами (СФР)

Проведено исследование по коррекции когнитивного контроля у 46 пациентов (средний возраст $32,3\pm5,9$ года) с СФР, в группу контроля были включены 30 здоровых лиц [24]. Пациенты с СФР отличаются низким уровнем когнитивного контроля эмоций. Степень выраженности астенических и эмоциональных расстройств измеряли по шкале MFI-20, для оценки тревоги использовали шкалу Гамильтона, опросник когнитивной регуляции эмоций (Cognitive emotion regulation questionnaire). Оказалось, что 78,3% пациентов предъявляли жалобы на нарушения внимания, 23,9% — на нарушения памяти. Пациенты основной группы получали Рекогнан (п/о 10 мл

1 раз в сутки в течение 30 дней), в группе контроля терапия не проводилась. Состояние оценивали до начала лечения, на 30-й день терапии, через 1 мес после завершения терапии. Показатели руминаций и катастрофизации в основной группе оказались значимо выше по сравнению с контролем. У пациентов с СФР обнаружены достоверно меньшие показатели «принятие», «перефокусировка», «фокусирование на планировании», «рассмотрение в перспективе». При повторной оценке когнитивной регуляции эмоций установлено статистически значимое уменьшение выраженности руминаций и катастрофизации, а также повышение показателя по шкалам «фокусирование на планировании», «позитивная перефокусировка», «рассмотрение в перспективе», «позитивная переоценка». На фоне лечения отмечено статистически значимое снижение выраженности вегетативных нарушений, характеризующих АС ($p<0,01$). Положительная динамика клинических показателей сохранялась к 60-му дню исследования, НЯ отсутствовали. Авторы сделали вывод, что применение Рекогнана эффективно при нарушениях когнитивного контроля у пациентов с СФР.

Заключение

В ряде исследований продемонстрирована эффективность цитиколина у пациентов с легкими КН, ХЦВЗ, ИИ, ЧМТ, также показано, что Рекогнан улучшает память и другие когнитивные функции у здоровых лиц на фоне астении вследствие стресса или повышенной когнитивной и эмоциональной нагрузки.

На основании результатов проведенных исследований можно рекомендовать следующий режим дозирования цитиколина при разных состояниях: 1) начиная с первых 24—48 ч после появления первых симптомов инсульта — Рекогнан (500—1000 мг/сут) в/в капельно на 200 мл физиологического раствора на протяжении 8 нед; 2) при других острых ЦВЗ — 300—500 мг/сут в течение 15 дней; 3) на догоспитальном этапе у больных с церебральным инсультом целесообразно применение цитиколина в дозе 1000 мг в/в с последующим переходом на в/м (1000—2000 мг/сут) в течение 10—15 дней или п/о прием; 4) в остром периоде ИИ Рекогнан (в/м или в/в) по 1000 мг каждые 12 ч с 1-х суток после постановки диагноза, через 3—5 дней после начала терапии, при сохранности функции глотания возможен переход на п/о прием препарата; 5) у пациентов с ХЦВЗ с КН Рекогнан назначают в/м по 1000 мг/сут в течение 30 дней. Курс терапии должен составлять не менее 6 нед; длительность лечения может составлять 6 мес и более — до 12 мес в зависимости от состояния пациента.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И. и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;1(9):6-16.
Yakhno NN, Tkacheva ON, Gavrilova SI, et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile people. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;1(9):6-16. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-6-16>
2. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. и др. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):35-43.
Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, et al. Russian epidemiological study EVKALIPT: protocol and basic characteristics of participants. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(5):35-43. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-35-43>
3. Мхитарян Э.А., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. и др. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):44-53.
Mkhitarian EA, Vorobyeva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44-53. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-44-53>
4. Скоромец Т.А. Современная терапия когнитивного дефицита при острых мозговых поражениях. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015;4(52):117-121.
Skoromets TA. Current therapy of cognitive deficits associated with acute brain lesions. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;4(52):117-121. (In Russ.).
5. Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of citicoline in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Insights*. 2023;18:26331055231152496.
<https://doi.org/10.1177/26331055231152496>
6. Путилина М.В. Персонализированный выбор препаратов — предшественников холина с позиций доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):144-151.
Putilina MV. A personalized selection of choline precursor in evidence-based medicine. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):144-151. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061144>
7. Nakazaki E, Mah E, Sanoshy K, et al. Citicoline and memory function in healthy older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Nutr*. 2021;151(8):2153-2160.
<https://doi.org/10.1093/jn/nxab119>
8. Шавловская О.А. Оценка эффективности терапии цитиколином в остром и восстановительном периодах инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(6):93-97.
Shavlovskaya OA. The assessment of the efficacy of citicoline in the early and recovery stages of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):93-97. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161166193-97>
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
10. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, et al. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(10):3113.
<https://doi.org/10.3390/nu12103113>
11. Машин В.В., Белова Л.А., Бахтогаримов И.Р. и др. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекогнан (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):39-43.
Mashin VV, Belova LA, Bakhtogarimov IR, et al. Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the recognan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):39-43. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171178139-43>
12. Цыган В.Н., Гурская О.Е., Ильинский Н.С. Этиопатогенетическая нейрорепаративная терапия энцефалопатий. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;1(61):139-144.
Tsygan VN, Gurskaya OE, Ilinsky NS. Etiopathogenetic neuroreparative therapy of encephalopathies. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;1(61):139-144. (In Russ.).
13. Машин В.В., Белова Л.А., Дудиков Е.М. и др. Эффективность препарата рекогнан у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):44-48.
Mashin VV, Belova LA, Dudikov EM, et al. The efficacy of recognan in the early stage of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10):44-48. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201711710144-48>
14. Secades JJ, Trimmel H, Salazar B, González JA. Citicoline for the management of patients with traumatic brain injury in the acute phase: a systematic review and meta-analysis. *Life (Basel)*. 2023;13(2):369.
<https://doi.org/10.3390/life13020369>
15. Немкова С.А., Семенов Д.В., Петрова Е.А. и др. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у учащихся и преподавателей вузов: возможности коррекции с помощью препарата рекогнан (цитиколин). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):11-18.
Nemkova SA, Semenov DV, Petrova EA, et al. Cognitive and emotional disorders in university students and teachers: the possibility of treatment with recognan (citicoline). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12):11-18. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201811812111>
16. Немкова С.А., Семенов Д.В., Петрова Е.А. и др. Возможности лечения вегетативных, когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с астеническим синдромом при использовании препарата Рекогнан (Цитиколин). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):27-34.
Nemkova SA, Semenov DV, Petrova EA, et al. Current treatment options for autonomic, cognitive and emotional disorders in patients with asthenic syndrome treated with recognan (citicoline). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):27-34. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911907127>
17. Немкова С.А., Семенов Д.В., Заваденко Н.Н., Возвышаева М.Ю. Влияние применения препарата Рекогнан (цитиколин) на проявления позитивных личностных качеств у пациентов с астеническим синдромом и легкими когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):44-50.
Nemkova SA, Semenov DV, Zavadenko NN, Vozvyshaeva MYu. Features of positive personality phenomena in patients with mild cognitive impairment and asthenic syndrome treated with recognan (citicoline). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):44-50. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012001144>
18. Немкова С.А., Семенов Д.В., Заваденко Н.Н., Возвышаева М.Ю. Влияние препарата Рекогнан (цитиколин) на нейродинамические характеристики психической деятельности у пациентов с легкими когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):43-46.
Nemkova SA, Semenov DV, Zavadenko NN, Vozvyshaeva MYu. The influence of the drug recognan (citicoline) on neurodynamic characteristics of mental activity in patients with mild cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(1):43-46. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112101143>
19. Немкова С.А., Семенов Д.В., Петрова Е.А. и др. Влияние препарата Рекогнан на состояние высших психических функций у пациентов с легкими когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):51-57.
Nemkova SA, Semenov DV, Petrova EA, et al. The effect of the use of the drug Recognan (Citicoline) on the state of higher mental functions in patients with mild cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(9):51-57. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112109151>
20. Путилина М.В., Теплова Н.В. Синергизм лекарственных препаратов как основа рациональной нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):17-22.
Putilina MV, Teplova NV. Drug synergism as a basis for rational neuroprotection. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(5):17-22. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202212205117>
21. Белова Л.А., Машин В.В., Дудиков Е.М. и др. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности комплексной терапии препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) когнитивных нару-

- шений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2):35-38.
- Belova LA, Mashin VV, Dudikov EM, et al. A multicenter observation study of the efficacy of cortexin and recognan (citicoline) in the treatment of cognitive impairments in chronic cerebrovascular pathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(2):35-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902135>
22. Al-Kuraishy HM, Al-Buhadily AK, Al-Gareeb AI, et al. Citicoline and COVID-19: vis-à-vis conjectured. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2022;395(12):1463-1475. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02284-6>
23. Ивонина Н.А., Петров К.Б. Применение нейротропной терапии у молодых пациентов с постковидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3):126-130.
- Ivonina NA, Petrov KB. The use of neurotropic therapy in young patients with postcovid syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(3):126-130. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122031126>
24. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Нарушения когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):32-37.
- Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, et al. Impairments of cognitive control in patients with somatoform disorders and their treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):32-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904132>

Поступила 09.10.2023

Received 09.10.2023

Принята к печати 10.10.2023

Accepted 10.10.2023