

Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы

Емелин А.Ю.¹, Лобзин В.Ю.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ²Кафедра неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН) представляет собой крайне непростую задачу, поскольку алгоритмы медикаментозной терапии не разработаны, а назначение большинства лекарственных средств не всегда патогенетически обосновано. К сожалению, ни в нашей стране, ни за рубежом на сегодняшний день не существует единых стандартов лечения СКН и выбор препаратов в повседневной клинической практике во многом определяется личным опытом врача. В статье обсуждаются основные направления медикаментозного лечения СКН, проведен подробный анализ исследований эффективности и безопасности основных препаратов, назначаемых для коррекции когнитивного дефицита. Выделены базисные антидементные препараты (мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы), рекомендованные как обязательное направление терапии. Остальные группы препаратов предложено использовать в комплексной терапии в качестве дополнительного направления с учетом индивидуальных показаний. Сделан вывод о необходимости проведения дополнительных исследований для выбора терапевтического алгоритма, желательно дифференцированного для разных клинико-патогенетических вариантов СКН, который также должен учитывать не только особенности клинических проявлений, но и степень структурных и функциональных изменений со стороны церебральных сосудов и вещества мозга.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; деменция; сосудистые когнитивные нарушения; сосудистая деменция; лечение; мемантин.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-131-136

Possibilities of drug therapy for vascular cognitive impairment: a critical view and possible compromises

Emelin A. Yu.¹, Lobzin V. Yu.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg;

²Acad. S.N. Davidenkov Department of Neurology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

To manage patients with vascular cognitive impairment (VCI) is an extremely difficult task, since drug therapy algorithms have not been elaborated, whereas the prescription of most drugs has not always been pathogenetically justified. Today, both our country and foreign countries have no uniform standards for VCI treatment, and the choice of drugs in everyday clinical practice is largely determined by a physician's personal experience. The paper discusses main areas in the drug treatment of VCI and provides a detailed analysis of studies evaluating the efficacy and safety of basic drugs used to correct cognitive deficit. The basic anti-dementia medications (akatinol memantine and acetylcholinesterase inhibitors) recommended as mandatory treatment have been identified. The remaining groups of drugs are proposed to be used in combination therapy as add-on treatment, by taking into account individual indications. It is concluded that add-on investigations are needed to select the treatment algorithm differentiated preferably for different clinical and pathogenic VCI variants, which should also consider not only the features of clinical manifestations, but also the magnitude of structural and functional changes in the cerebral vessels and brain matter.

Keywords: cognitive impairment; dementia; vascular cognitive impairment; vascular dementia; treatment; akatinol memantine.

Contact: Andrey Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYU, Lobzin VYu. Possibilities of drug therapy for vascular cognitive impairment: a critical view and possible compromises. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-131-136

Ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН) — крайне непростая для врача задача, поскольку алгоритмы медикаментозной терапии не разработаны, а назначение большинства лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке, не всегда па-

тогенетически обосновано. К сожалению, ни в нашей стране, ни за рубежом на сегодняшний день не существует единых стандартов лечения СКН, и выбор препаратов в повседневной клинической практике во многом определяется личным опытом врача [1].

Для повышения эффективности терапевтического воздействия оно должно проводиться дифференцированно, с учетом определенных принципов.

Основные принципы ведения пациентов с СКН

- Раннее начало профилактики и терапии
- Комплексный подход
- Этапность (применение различных препаратов в зависимости от стадии заболевания)
- Персонализированность (индивидуальный подход к терапии)
- Преемственность
- Непрерывность
- Динамичность (регулярный контроль эффективности и переносимости препаратов)

Важнейшим направлением являются профилактические мероприятия, а также меры немедикаментозной поддержки, однако в настоящей статье мы решили сосредоточиться на обсуждении основных направлений именно медикаментозного лечения СКН.

Возможности медикаментозной терапии

Перед врачом стоит задача выбора не столько тактики, сколько долговременной стратегии терапии, но на практике часто решаются именно тактические вопросы. Между тем пациент с СКН — это, безусловно, хронический полиморбидный пациент, что автоматически требует постоянной комплексной медикаментозной и немедикаментозной поддержки. И в данном случае, помимо решения задач по выбору эффективных средств, соответствующих современным требованиям доказательной медицины, обязательным является учет профиля безопасности назначаемых препаратов.

Существующие проблемные вопросы, касающиеся выбора стратегии и тактики лечения СКН, можно сформулировать следующим образом.

Основные проблемные вопросы лечения СКН

- Поздняя диагностика когнитивных нарушений (КН)
- Гипердиагностика цереброваскулярной патологии как основной причины развития КН
- Отсутствие единого стандарта лечения
- Разнообразие клинико-патогенетических вариантов СКН
- Позднее начало терапии
- «Эмпирический» подход к выбору медикаментозных средств
- Недостаточная доказательная база применения препаратов, традиционно назначаемых в повседневной практике
- Назначение субтерапевтических доз
- «Терапевтический нигилизм» (неверие в возможности современных медикаментозных препаратов)
- «Узкий» профиль показаний к назначению базисных «антидементных» препаратов
- Полипрагмазия
- Отсутствие надежных маркеров эффективности проводимой терапии
- Низкая приверженность терапии
- Недостаточное использование немедикаментозных методов

В отношении выбора направлений лекарственной терапии проблема, безусловно, имеет как объективные, так и субъективные причины. Следует отметить, что, по сравнению с научными исследованиями, направленными на изучение эффективности новых молекул при болезни Альцгеймера (БА), исследований, где мишенью выступали бы СКН, крайне мало. Большинство клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность различных лекарственных средств, были проведены достаточно давно и, с учетом совершенствования методологии проведения исследований, сегодня вызывают вопросы. Все это приводит к тому, что практикующий врач стоит перед очень непростым выбором между соблюдением принципов доказательной медицины, существующим сложившимся подходом, возможностями и желаниями пациентов и их родственников, и зачастую этот выбор во многом определяется личным опытом врача.

С учетом современных реалий целесообразным представляется выделение обязательного, базисного компонента лечения, который основывается на результатах клинических исследований, доказавших эффективность и безопасность медикаментозных средств, и дополнительного, вспомогательного компонента, выбор которого является личной ответственностью врача.

Базисное лечение СКН

К безусловно рекомендованным к применению препаратам относятся мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ). Разработанные для лечения деменции альцгеймеровского типа, они продемонстрировали свою эффективность в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Учитывая ряд общих механизмов развития когнитивного дефицита при нейродегенеративном и сосудистом процессах, практически облигатное возникновение нейродегенеративных изменений при цереброваскулярной патологии, имеются как научные, так и клинические предпосылки к назначению базисных антидементных препаратов при СКН. Немаловажно при выборе тактики лечения учитывать не только эффективность, но и безопасность долговременной терапии.

Мемантин (Акатинол мемантин). Этим требованиям в полной мере отвечает мемантин, назначение которого можно рассматривать не только как симптоматическое лечение, но и как возможность влияния на некоторые звенья патогенеза. Гипоперфузия мозговой ткани рассматривается как триггер нейродегенеративных изменений вследствие прекращения поступления в нейроны кислорода и глюкозы. Это приводит к нарушению энергоснабжения клетки, деполяризации клеточных мембран с последующим активным высвобождением глутамата, который чрезмерно активирует NMDA-рецепторно-канальный комплекс, способствуя повышению токсического уровня кальция в нейронах и приводя в конечном итоге к реализации механизмов как некротической, так и программированной смерти нейрона.

Механизмы глутаматной токсичности и ее различных компонентов являются потенциальными терапевтическими мишенями [2]. Мемантин был протестирован в двух масштабных РКИ, которые включали пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией [3]. Эффективность влияния мемантина на общее функционирование и когни-

тивные функции была оценена в 28-недельном РКИ, включавшем 288 пациентов с вероятной сосудистой деменцией [4]. В отношении когнитивных функций были выявлены различия в пользу мемантина по Шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивной субшкале (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-Cog) с высоким уровнем достоверности ($p < 0,002$). Эффект мемантина был более выраженным у более тяжелых пациентов. Оценка по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) и функциональным шкалам не выявила достоверных различий, однако небольшое, но статистически значимое улучшение поведенческих реакций было обнаружено по Сестринской шкале наблюдения за гериатрическими пациентами (Nurses Observational Scale for Geriatric Patients, NOSGER) [3]. Эффективность и безопасность применения мемантина в лечении пациентов с сосудистой деменцией были также подтверждены в более крупном 28-недельном исследовании, включавшем 579 пациентов (MMM-500). В группе пациентов, получавших мемантин, было установлено улучшение общего балла по шкале ADAS-Cog в среднем на 0,53 пункта, а в группе плацебо — ухудшение на 2,28 пункта [5].

Несмотря на то что лучший эффект был продемонстрирован в группе пациентов с более выраженным когнитивным дефицитом, на наш взгляд, сегодня сложились предпосылки для рассмотрения возможностей назначения препарата на ранних стадиях заболевания с целью достижения долговременного нейропротективного эффекта. Во-первых, активность NMDA-рецепторов более выражена на ранних стадиях и, соответственно, ее нормализация могла бы обеспечить отсроченный протективный эффект. Во-вторых, в последние годы на экспериментальных моделях показано влияние мемантина на ряд ключевых звеньев патогенеза нейродегенеративного и сосудистого процессов (аномальный процессинг амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка, воспалительные реакции микроглии, оксидантный стресс) [6]. В-третьих, в некоторых исследованиях показан эффект терапии мемантином у больных с недементными стадиями КН [7].

Важным фактором, определяющим выбор мемантина как средства базисной терапии СКН, является хороший профиль безопасности, подтвержденный в большом количестве исследований у пациентов с различными этиологическими вариантами деменции, что крайне важно при выборе тактики лечения коморбидных пациентов с цереброваскулярной патологией [3, 8].

Антихолинэстеразные препараты. Еще одним направлением базисной терапии КН является коррекция холинергических нарушений, обоснованием которого являются данные исследований, доказавших вовлечение путей холинергической нейротрансмиссии при цереброваскулярном повреждении [9].

Донепезил был исследован в двух РКИ в течение 6 мес. Было показано дозозависимое улучшение когнитивных функций в основной группе. Также была обнаружена тенденция в сторону улучшения функциональных возможностей пациентов, однако различия были статистически недостоверны и имели разнонаправленный характер [10, 11].

Эффективность **галантамина** ($p < 0,001$) показана в исследовании GAL-INT-26 с продолженной открытой фазой

(GAL-INT-6) у пациентов с сосудистой и смешанной деменцией по результатам субшкалы ADAS-Cog и Шкалы оценки изменений клиницистом на основании опроса и данных помощника пациента (Clinician's Interview-Based Impression of Change — Plus Caregiver Input scale, CIBIC-Plus) [12]. Однако субгрупповой анализ показал, что различия по этим шкалам не были достоверны для пациентов с «чистой» сосудистой деменцией, и это привело к заключению о том, что положительный эффект обусловлен наличием нейродегенеративного компонента. Такой же вывод был сделан и при оценке эффективности **ривастигмина** при вероятной сосудистой деменции [13]. В других, менее масштабных исследованиях оценки эффективности ривастигмина в лечении пациентов с субкортикальной деменцией были получены противоречивые результаты [14, 15].

Несмотря на довольно высокий уровень доказательности, в практической деятельности применение ИАХЭ в лечении пациентов с СКН ограничено, с одной стороны, опасением врачей по поводу развития нежелательных явлений у пациентов с коморбидной патологией, с другой — отсутствием прямых показаний к их использованию при сосудистой деменции (относительное исключение — галантамин).

Возможности дополнительных направлений терапии

Традиционно в нашей стране используется большое количество различных препаратов, назначаемых пациентам с цереброваскулярной патологией, в показаниях которых указаны нарушения памяти и других когнитивных функций. Их широкое применение обусловлено сложившимся стереотипом медикаментозных схем, доступностью большинства средств, наличием их в стандарте оказания помощи [16], однако большинство экспертов неоднозначно оценивают перспективы их применения в качестве обязательного компонента лечения СКН.

Цитидиндифосфохолин. Эффективность цитидиндифосфохолина в лечении пожилых пациентов с различными вариантами КН, в том числе сосудистой этиологии, представлена в метаанализе базы данных Cochrane, включившем 14 исследований, достаточно сильно различавшихся по методологии, длительности наблюдения, дозировкам исследуемого препарата, нозологическим вариантам и выраженности КН. Отмечена эффективность препарата в отношении общего клинического впечатления, памяти, поведенческих нарушений, в меньшей степени — внимания, однако небольшой период наблюдения, по мнению рецензентов, требует более продолжительных исследований с выделением однородных групп пациентов [17]. В дальнейших исследованиях была показана эффективность цитиколина в лечении умеренных СКН и постинсультных нарушений, однако полученные результаты нуждаются в подтверждении в более длительных протоколах [18, 19].

Пирибедил. Учитывая системность поражения медиаторных систем головного мозга, дополнительные возможности рассматриваются в отношении препаратов, нормализующих дофаминергическую и норадренергическую передачу. В ряде исследований показан полимодальный эффект пирибедила в виде улучшения памяти, концентрации внимания, активности, скорости интеллектуальной деятельности у пациентов с недементными стадиями КН [20].

«Сосудистые», или «вазоактивные», препараты. В эту группу традиционно входят препараты, имеющие разный механизм влияния на перфузию и метаболизм мозговой ткани, но исторически и традиционно их называют «сосудистые», поэтому мы решили для практической пользы представить их в одном разделе. Это наиболее широко назначаемые средства для лечения пациентов с цереброваскулярной патологией, однако эффективность их применения вызывает немало вопросов. Практически все препараты, используемые в повседневной клинической практике, подвергались клиническим исследованиям, в том числе и при СКН [21].

Ницерголин. Эффективность и безопасность применения ницерголина оценивались в большом количестве исследований, часть из которых вошли в метаанализ клинической базы данных Cochrane [22]. Два РКИ включали пациентов с мультиинфарктной деменцией и одно — пациентов с сочетанием мультиинфарктной деменции и БА. По данным субшкалы ADAS-Cog, состояние когнитивной сферы значимо не изменилось после курса лечения, однако был показан положительный эффект по шкале CGI [23].

Винпоцетин. В метаанализ, посвященный изучению эффективности винпоцетина в лечении пациентов с КН и деменцией, были включены исследования, выполненные до 1990 г., различающиеся по методологии, длительности приема, что привело к выводу о недостаточности имеющихся данных, чтобы оценить эффект [24]. Многочисленные последующие постмаркетинговые исследования, выполненные в том числе в нашей стране, показали определенный эффект в отношении состояния когнитивных функций в ближайшие сроки от начала терапии, однако судить по проведенным исследованиям о долгосрочном эффекте не представляется возможным.

Пентоксифиллин. Подобный вывод можно сделать и при анализе данных, полученных при изучении эффективности пентоксифиллина в лечении сосудистой деменции [25].

Нимодипин. По данным метаанализа, включившего четыре РКИ, не получено убедительных доказательств эффективности нимодипина в лечении нейродегенеративной, сосудистой и смешанной деменции по результатам применения когнитивных, функциональных шкал и шкалы CGI [26]. Возможно, большим потенциалом обладает применение препарата в лечении пациентов с субкортикальной сосудистой деменцией [27].

EGb 761. В ряде клинических исследований изучалась эффективность лекарственных препаратов на основе экстракта листьев гинкго билоба (EGb 761) при деменции альцгеймеровского типа, СКН и сосудистой деменции. Особенно большие надежды связывались с возможностью использовать их на недементных стадиях КН, однако сегодня более оправданным и перспективным является их комплексное применение для коррекции не только когнитивных, но и других нейропсихиатрических симптомов [28, 29].

Обобщая результаты исследования эффективности и безопасности вышеперечисленных и некоторых других «вазоактивных» препаратов, можно сделать следующие выводы. Дизайн и методология проведенных клинических исследований значительно различаются. Лишь в небольшом

количестве протоколов основная группа представлена одним клинко-патогенетическим вариантом (мультиинфарктная деменция, субкортикальная деменция), в большинстве исследований не представляется возможным оценить состав групп пациентов. Для оценки динамики когнитивных функций широко использовались шкалы, которые являются менее чувствительными для оценки «сосудистого» паттерна КН: Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), ADAS-Cog, Гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz. Количество включенных в исследование пациентов, как правило, небольшое; срок наблюдения также не дает возможности оценить долговременный эффект терапии. Таким образом, несмотря на отдельные данные, свидетельствующие о положительном влиянии «сосудистых» препаратов на различные проявления когнитивных и функциональных нарушений, более критичный анализ этих данных не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности их использования в лечении пациентов с СКН [30]. Это положение абсолютно применимо при использовании данной группы препаратов как средств монотерапии, особенно на выраженных стадиях когнитивной дисфункции. Требуются новые исследования с выделением однородных групп пациентов, выбором соответствующей оценочной базы и приемлемыми сроками наблюдения.

Более эффективным направлением поддержания нормальной перфузии мозговой ткани является комплекс мер, направленный на коррекцию артериальной гипер- и гипотензии, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности. Только после достижения максимального уровня компенсации нарушений общей и церебральной гемодинамики можно рассматривать потенциал индивидуального подбора препаратов.

Пирацетам. Дискуссионным в настоящее время является вопрос о целесообразности назначения ноотропных препаратов, которые в повседневной поликлинической практике по сути являются «препаратами первой линии». Анализ проведенных клинических исследований не позволяет однозначно говорить о положительном влиянии пирацетама на когнитивные функции в долгосрочной перспективе, хотя и был обнаружен эффект по шкале CGI [31].

Препараты, влияющие на мозговой метаболизм. *Церебролизин*, обладающий мультимодальным регуляторным действием на мозговой метаболизм, нейропротективными свойствами и уникальной нейрон-специфической активностью, сходной с активностью фактора роста нервов, традиционно рассматривается как средство коррекции КН сосудистой этиологии [32]. Однако в метаанализе базы данных Cochrane, представленном в 2019 г., указано, что, несмотря на наличие данных об улучшении когнитивных функций у лиц с сосудистой деменцией, требуются дополнительные исследования для подтверждения пользы назначения препарата [33]. Подобный вывод применим и в отношении актовегина, эффективность и безопасность которого исследовались при постинсультных КН [34].

Возможные компромиссы

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований, нет общепринятых стандартов и рекомендаций по лечению пациентов с СКН. Безусловно,

ным приоритетом являются профилактические мероприятия, своевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов риска. Выбор лекарственной стратегии может быть основан на рациональном подборе препаратов симптоматического и патогенетического действия, имеющих хорошую клиническую доказательную базу и прошедших проверку практикой. К ним можно отнести мемантин и ИАХЭ, назначение которых должно проводиться с учетом риска развития побочных эффектов [35]. Повышение эффективности данных лекарственных средств может быть достигнуто, с одной стороны, более дифференцированным их применением для разных клинико-патогенетических вариантов СКН, с другой — назначением комбинированной терапии. Возможность комбинированного назначения ИАХЭ и мемантина при БА сегодня показана в ряде клинических исследований, результаты которых весьма обнадеживают. При несомненном повышении эффективности проводимого лечения сколь-нибудь значимого увеличения частоты побочных эффектов не регистрируется [36, 37].

Комбинированная терапия подразумевает не только совместное использование мемантина и ИАХЭ, но и их сочетание с другими препаратами, эффективность которых рассмотрена выше [38, 39]. На наш взгляд, «сосудистые»,

нейротрофические и другие препараты следует рассматривать именно как средства дополнительной терапии. Использование их в качестве средств монотерапии является ошибкой, так как снижается потенциальный терапевтический резерв базисных «антидементных» препаратов, по опыту, назначаемых с большой задержкой [40].

В связи с этим возникает настоятельная необходимость в проведении дополнительных исследований для выбора терапевтического алгоритма, желательно — дифференцированного для разных клинико-патогенетических вариантов СКН, так как абсолютно ясно, что ответ на ту или иную терапию у пациентов с мультиинфарктной деменцией и субкортикальной деменцией будет неодинаков. Данный алгоритм также должен учитывать не только особенности клинических проявлений, но и степень структурных и функциональных изменений со стороны церебральных сосудов и вещества мозга. В идеале должны быть определены клинические, лабораторные и инструментальные предикторы назначения препаратов из разных фармакологических групп. Учитывая объективные трудности организации проведения таких исследований в ближайшем будущем, уже сейчас необходимо обобщить опыт и мнения ведущих отечественных специалистов в виде консенсусных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35:1010. doi: 10.1161/01.STR.0000120731.88236.33
- Osteen C, Giza C, Hovda D. Injury-induced alterations in N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition contribute to prolonged (45)calcium accumulation following lateral fluid percussion. *Neuroscience*. 2004;128(2):305-22.
- Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub3
- Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stöfller A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33:1834-9.
- Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:297-305.
- Folch J. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-40. doi: 10.3233/JAD-170672
- Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭЯ. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с дементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarjan EA. Efficiency akatino-
- Memantin at patients with nedementny cognitive frustration. Results of multicenter clinical supervision. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;(2):52-8 (In Russ.).]
- Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0123289. doi: 10.1371/journal.pone.0123289
- Chen YD, Zhang J, Wang Y, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in vascular dementia: an updated meta-analysis. *Eur Neurol*. 2016;75(3-4):132-41. doi: 10.1159/000444253
- Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003 Oct;34:2323-30. doi: 10.1161/01.STR.0000091396.95360.E1
- Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61:479-86. doi: 10.1212/01.WNL.0000078943.50032.FC
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1283-90. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08267-3
- Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(9):2561-74. doi: 10.1185/03007990802328142
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci*. 2002;203-204:141-6. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00280-0
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003;18:265-72. doi: 10.1177/153331750301800508
- Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1228н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.12.2012 No. 1228n «On approval of the standard of specialized medical care for Alzheimer's disease» (In Russ.).]
- 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. doi: 10.1002/14651858
- Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, 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
- 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

20. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27-32.
[Zakharov VV. National program for research on the epidemiology and therapy of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27-32 (In Russ.)].
21. Parfenov VA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 21;15:1381-402. doi: 10.2147/NDT.S197032
22. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159
23. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533-52. doi: 10.2165/00044011-200828090-00001
24. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003119. doi: 10.1002/14651858.CD003119
25. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(1):46-54. doi: 10.1097/00002093-200301000-00006
26. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens*. 2008 Nov;30(8):744-66. doi: 10.1080/10641960802580232
27. Pantoni L, der Ser T, Sogliani A. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia. *Stroke*. 2005;36:619-24. doi: 10.1161/01.STR.0000155686.73908.3e
28. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина ФБ и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). Журнал неврологии и психиатрии. 2006;(12):48-53.
[Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina FB, et al. Tanakan (EGb 761) in the treatment of mild cognitive impairment (multicenter study). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(12):48-53 (In Russ.)].
29. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2010;(10):14. doi: 10.1186/1471-2318-10-14
30. Smith E, Cieslak A, Barber P, et al. Therapeutic strategies and drug development for vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):1-12. doi: 10.1161/JAHA.117.005568
31. Flicker L, Grimley Evans G. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001011. doi: 10.1002/14651858
32. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Jul-Aug;20(4):310-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012
33. Shuhui Cui, Ning Chen, Mi Yang, et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 11;2019(11):CD008900. doi: 10.1002/14651858.CD008900.pub3
34. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al; ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): a randomized controlled trial to assess the efficacy of actovegin in poststroke cognitive impairment. *Stroke*. 2017 May;48(5):1262-70. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.014321
35. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):782-92. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70195-3
36. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015 Jun;22(6):889-98. doi: 10.1111/ene.12707
37. Kabir T, Uddin S, Al Mamun A, et al. Combination drug therapy for the management of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2020 May 5;21(9):3272. doi: 10.3390/ijms21093272
38. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITIcoline plus RIVastigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig*. 2016;36:1059-65. doi: 10.1007/s40261-016-0454-3
39. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56:557-65. doi: 10.3233/JAD-160808
40. Емелин АЮ, Литвиненко ИВ, Лобзин ВЮ. Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):141-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146
[Emelin AYU, Litvinenko IV, Lobzin VYu. Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):141-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.06.2020/18.07.2020/25.07.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией Merz. 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. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Merz. 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. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>