

Клинический опыт применения цитиколина при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза

Щепанкевич Л.А.^{1,2}, Грибачева И.А.¹, Попова Т.Ф.¹, Танеева Е.В.², Рерих К.В.², Петрова Е.В.¹, Щепанкевич М.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

²ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

¹Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ²Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немирова-Данченко, 130

Сердечно-сосудистые факторы значимо увеличивают риск возникновения сосудистых когнитивных нарушений (СКН). В настоящее время специфических методов лечения СКН не существует. Многообещающей терапевтической стратегией является назначение цитиколина, имеющего нейροпротекторный эффект.

Цель исследования — оценить влияние лечения цитиколином (Нооцил®) на когнитивные функции и качество жизни (КЖ) пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН), развившимися на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза.

Материал и методы. В открытое проспективное наблюдательное исследование включены 32 пациента с сосудистыми УКН, подтвержденными результатами нейровизуализации, получающие базисную терапию (антигипертензивная, липидснижающая, антиагрегантная) и достигшие целевых уровней артериального давления и холестерина липопротеидов низкой плотности. Все пациенты проходили обследование с оценкой нейропсихологического статуса (MoCA-тест). Эффективность терапии оценивали по опроснику качества жизни The Short Form-36 (SF-36).

Результаты. Ведущие жалобы пациентов были представлены в виде нарушения концентрации внимания, быстрой утомляемости, забывчивости, лабильности настроения, нарушения сна, чаще по типу ранних пробуждений, головной болью. Спустя 3 мес приема препарата Нооцил® все пациенты отметили повышение работоспособности, улучшение концентрации внимания, запоминания и воспроизведения полученной информации, улучшились как физические, так и психические показатели КЖ. Положительная динамика в отношении когнитивного статуса (преимущественно функций внимания, кратковременной памяти, множественных аспектов исполнительных функций), КЖ пациентов, связанная с влиянием терапии препаратом Нооцил®, сопровождалась отсутствием нежелательных явлений. Отличительной чертой отечественного цитиколина (Нооцил®) является наличие оригинальной формы выпуска — флакон 240 мл для приема per os, что позволяет повысить приверженность длительной терапии.

Заключение. Показана эффективность, безопасность и хорошая переносимость терапии Нооцилом® у больных с додементными СКН.

Ключевые слова: сосудистые умеренные когнитивные нарушения; артериальная гипертензия; атеросклероз; цитиколин; Нооцил®; нейропротективная терапия.

Контакты: Лариса Александровна Щепанкевич; shepankevich@rambler.ru

Для ссылки: Щепанкевич ЛА, Грибачева ИА, Попова ТФ, Танеева ЕВ, Рерих КВ, Петрова ЕВ, Щепанкевич МС. Клинический опыт применения цитиколина при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):74–79. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-74-79

Clinical experience with the use of citicoline in mild cognitive impairment of vascular origin

Shchepankevich L.A.^{1,2}, Gribacheva I.A.¹, Popova T.F.¹, Taneeva E.V.², Roerich K.V.², Petrova E.V.¹, Shchepankevich M.S.¹

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

¹52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia; ²130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia

Cardiovascular factors significantly increase the risk of vascular cognitive impairment (VCI). Currently, there are no specific treatments for VCI. A promising therapeutic strategy is the administration of citicoline, which has a neuroprotective effect.

Objective: to evaluate the effect of treatment with citicoline (Noocil®) on cognitive function and quality of life (QoL) in patients with mild cognitive impairment (MCI) developed in a background of arterial hypertension and cerebral arteriosclerosis.

Material and methods. An open-label prospective observational study enrolled 32 patients with neuroimaging-confirmed vascular cognitive impairment who received baseline therapy (antihypertensive, lipid-lowering, and antiplatelet therapy) and achieved target blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol levels. All patients were assessed with a neuropsychological status assessment (MoCA-test). The efficacy of therapy was assessed by the Short Form-36 Quality of Life Questionnaire (SF-36).

Results. The most common complaints of the patients were poor concentration, fatigue, forgetfulness, mood lability, sleep disturbances, more often in the form of early waking, and headaches. After 3 months of taking the drug Noocil®, all patients noted an increase in the ability to work, an improvement in concentration, memory and reproduction of the information received, both physical and mental indicators of QoL improved. The positive dynamics in terms of cognitive status (especially the functions of attention, short-term memory, several aspects of executive functions), QoL of patients, which was associated with the effect of Noocil® therapy, was accompanied by the absence of adverse events. A distinct-

tive feature of domestic citicoline (Noocil®) is the presence of an original dosage form — a 240 ml bottle for oral administration, which improves adherence to long-term therapy.

Conclusion. *The efficacy, safety and good tolerability of Noocil® therapy in patients with predemental VCI was demonstrated.*

Keywords: *moderate vascular cognitive impairment; arterial hypertension; atherosclerosis; citicoline; Noocil®; neuroprotective therapy.*

Contact: *Larisa Alexandrovna Shchepankevich; shepankevich@rambler.ru*

For reference: *Shchepankevich LA, Gribacheva IA, Popova TF, Taneeva EV, Roerich KV, Petrova EV, Shchepankevich MS. Clinical experience with the use of citicoline in mild cognitive impairment of vascular origin. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(4):74–79. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-74-79*

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) определяются как объективное снижение когнитивных функций (КФ), о котором сообщает сам пациент или его родственник; однако они не оказывают влияния или незначительно влияют на повседневную жизнедеятельность пациента. У части лиц УКН прогрессируют, постепенно достигая степени деменции, в то время как другие остаются стабильными или полностью восстанавливаются [1]; по современным оценкам, от 12 до 36% людей в возрасте 65 лет и старше имеют УКН [2], и по мере увеличения популяции пожилых людей распространенность УКН будет постепенно увеличиваться [3].

Систематический обзор показал, что распространенность сосудистых УКН (без деменции) колеблется от 24 до 75% у пациентов с инсультом и от 4 до 19% в когортах с низкой (или незарегистрированной) распространенностью инсульта [4].

Основную роль в развитии сосудистых когнитивных нарушений (СКН) играют сердечно-сосудистые факторы, особенно артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и сахарный диабет. Наличие АГ, высокого уровня холестерина, сахарного диабета и курение в среднем возрасте связаны с повышением риска развития деменции на 20–40%; важно, что риск развития деменции увеличивается с 1,3 при наличии одного фактора риска (ФР) до 2,4 при наличии четырех ФР [5].

СКН определяются как «синдром с признаками клинического инсульта или субклинического сосудистого повреждения головного мозга и когнитивными нарушениями, затрагивающими как минимум одну когнитивную область». Нарушение памяти не является обязательным условием для диагностики СКН, поскольку такие структуры, как гиппокамп, таламус, могут быть интактными [6].

Нарушение лобно-подкорковых связей вследствие поражения белого вещества головного мозга представляет собой наиболее важный патологический субстрат для сосудистых УКН. Дальнейшее вовлечение в патологический процесс подкорковых структур, таких как таламус и базальные ганглии, также может способствовать снижению КФ.

В настоящее время пристальное внимание уделяется выявлению пациентов с ранними признаками когнитивных нарушений (КН), развившихся на фоне сосудистых ФР, поскольку эти лица в значительной степени выиграют от правильно подобранной стратегии профилактики и терапии.

В настоящее время не существует специфических методов лечения СКН, однако показано, что мультимодальный подход, включающий фармакологическую терапию для непосредственного воздействия на когнитивные и поведен-

ческие симптомы, а также немедикаментозные методы, направленные на оптимизацию качества жизни (КЖ) пациентов, целесообразны и позволяют затормозить трансформацию додементных КН в деменцию.

Модификация образа жизни и контроль артериального давления (АД), уровня холестерина, углеводного обмена являются основной тактикой лечения КН [7].

В нескольких крупных клинических испытаниях оценивалось влияние антигипертензивных препаратов на когнитивные исходы, включая риск развития деменции и УКН у пациентов с различными ФР [8–10].

Поддержание целевого уровня холестерина в плазме остается важной стратегией профилактического метода ухудшения КФ для лиц с риском СКН, так же как лечение гипергликемии в настоящее время считается разумной профилактической стратегией для лиц с риском СКН [11].

Попытки оценить эффективность противодementia терапии у пациентов с сосудистыми УКН не увенчались успехом.

В нескольких клинических испытаниях изучалось влияние ингибиторов холинэстеразы и антагонистов рецепторов NMDA на когнитивные, глобальные и физические функции при СКН, результаты оказались крайне скромными [11]. Метаанализ 12 исследований подтвердил эффективность донепезила в улучшении КФ [12], хотя улучшения не достигли уровня клинической значимости [13]. Доказательства для ривастигмина и мемантина еще менее надежны: два исследования показали небольшое улучшение исполнительной функции и поведения при приеме ривастигмина у пациентов с подкорковой сосудистой деменцией, но не у пациентов с УКН [14], исполнительной функции у пациентов с СКН [15], а также в отношении мемантина у пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести [16, 17], хотя эти улучшения не были клинически значимыми.

Эти и некоторые другие исследования включали пациентов с уже манифестировавшей сосудистой деменцией, вопрос же терапии СКН у лиц с додементными нарушениями до сих пор остается открытым. Понимание патофизиологии КН позволяет сделать предположение, что препараты с мультимодальным влиянием на нейротрансмиттеры, биосинтез структурных фосфолипидов, подавление нейровоспаления, модуляции метаболизма головного мозга могут быть с успехом использованы в лечении пациентов с додементными СКН.

Одной из наиболее многообещающих терапевтических стратегий является назначение цитиколина, фармацевтической формы эндогенного соединения цитидин-5'-дифосфата (ЦДФ) холина, препарата выбора для симпто-

матической терапии пациентов с сосудистыми УКН, позволяя замедлить (или остановить) процесс трансформации УКН в деменцию и тем самым улучшить КЖ пациента. Цитиколин применяется перорально и/или внутривенно в дозе от 500 до 2000 мг/сут. Данные о безопасности цитиколина указывают на минимальную токсичность и быстрый метаболизм [18]. Нейропротекторный эффект цитиколина связывают с биосинтезом структурных фосфолипидов в мембранах нервных клеток (в частности, фосфатидилхолина), усилением метаболизма головного мозга, повышением уровня норадреналина, дофамина, серотонина при одновременном снижении уровня глутамата в центральной нервной системе (ЦНС); благодаря этим процессам ЦДФ-холин оказывает важные модулирующие эффекты на некоторые внутриклеточные сигнальные процессы. Восстановление активности митохондриальной АТФазы и мембранной Na^+/K^+ -АТФазы, опосредованное цитиколином, приводит к уменьшению активации фосфолипазы А2, что является важным механизмом блока нейровоспаления, вызванного как острой, так и хронической ишемией головного мозга [19].

На российском фармацевтическом рынке представлен широкий спектр различных лекарственных средств, содержащих цитиколин. Выбор конкретного препарата зависит, несомненно, от его эффективности, безопасности, но также от доступности в отношении как стоимости, так и логистики доставки в страну. Современные тенденции российской клинической практики показывают успешное применение отечественных препаратов, содержащих цитиколин. Одним из ярких представителей, имеющих свою индивидуальность, является препарат Нооцил® (ФК «Озон Фармацевтика», Россия), обладающий терапевтической эквивалентностью оригинальному цитиколину. Действующее вещество в препарате Нооцил® отличается высокая биодоступность при пероральном приеме.

Необходимо помнить, что лечение сосудистых УКН должно быть комплексным, основанным на выявлении определяющих причинных факторов заболевания и патофизиологических процессов, протекающих в цереброваскулярной системе, и направленным на предупреждение прогрессирования болезни. Воздействие на ФР УКН включают коррекцию АД, дислипидемии, гипергликемии, при необходимости — назначение антиагрегантов, что определяется как базисная терапия. Нейропротективная терапия максимально раскроет свой потенциал только тогда, когда компенсированы все причины, вовлекающие в патологический процесс цереброваскулярную систему.

Цель работы — оценить влияние лечения Нооцилом® на КФ и КЖ пациентов с УКН, развившимися на фоне АГ и церебрального атеросклероза.

Материал и методы. Нами проведено открытое проспективное наблюдательное исследование пациентов с сосудистыми УКН, подтвержденными результатами нейровизуализации (магнитно-резонансная томография головного мозга), основным этиопатогенетическим фактором развития которых явились АГ, дислипидемия (гиперхолестеринемия).

В наблюдении приняли участие 32 пациента (19 женщин, средний возраст — $67,2 \pm 3,7$ года; 13 мужчин, средний возраст — $68,1 \pm 4,1$ года). Все пациенты получали базисную терапию (антигипертензивная, липидснижающая и антиа-

регантная терапия), к моменту включения в исследование достигнуты целевые уровни АД и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Критериями исключения явились: перенесенный ишемический или геморрагический инсульт, болезнь Альцгеймера, когнитивные расстройства амнестического спектра, нейродегенеративные заболевания головного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, другие демиелинизирующие заболевания нервной системы, наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС, аномалии развития нервной системы, неконтролируемая эпилепсия, другие неврологические расстройства, серьезно влияющие на двигательную или когнитивную функцию; психические расстройства (шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства, уровень депрессии ≤ 14 баллов по шкале Гамильтона), а также тяжелые соматические заболевания и состояния, не позволяющие пациенту регулярно наблюдаться в рамках протокола.

Все пациенты были проинформированы о протоколе исследования с последующим подписанием информированного согласия.

Оценка неврологического статуса проводилась по стандартной методике, нейропсихологический статус определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) [20]. КЖ пациента оценивали с помощью опросника The Short Form-36 (SF-36), который включает мониторинг физического, психологического, социального статуса обследуемых и позволяет в динамике оценить эффективность проводимого лечения, прогнозировать течение заболеваний. SF-36 содержит 36 вопросов, сгруппированных в шкалы и компоненты здоровья: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья («Физический компонент здоровья»); психологическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность («Психический компонент здоровья») [21].

Пациентам дополнительно к базисной терапии назначали Нооцил® 1000 мг/сут внутрь, длительность курса терапии — 90 дней (3 мес).

Протокол настоящего исследования включал три визита: до начала лечения (визит 1), визит 2 — 30 ± 2 дня лечения, визит 3 — по завершении курса приема Нооцила®, 90 ± 2 дня от начала терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS version 11.5 for Windows. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка репрезентативности (среднее квадратичное отклонение). Статистически значимые различия определялись при уровне вероятности безобочного суждения 0,95, или $p < 0,05$.

Результаты. Ведущие жалобы пациентов были представлены в виде нарушения концентрации внимания, быстрой утомляемости, забывчивости, лабильности настроения, нарушения сна, чаще по типу ранних пробуждений, головной боли. На основании результатов когнитивных тестов было выявлено изменение показателей нейродинамических, зрительно-пространственных и мнестических функций. Так, показатели МоСА-теста составили на момент на-

чала исследования $24,0 \pm 1,3$ балла. В динамике отмечено улучшение КФ (преимущественно функций внимания, кратковременной памяти, множественных аспектов исполнительных функций). Однако значимые изменения показателя МоСА-теста появились только к визиту 3 ($27,2 \pm 2,3$ балла; табл. 1).

Анализ КЖ согласно опроснику SF-36 показал на этапе начала терапии низкие результаты, что свидетельствует о негативном влиянии основного состояния на повседневную жизнь пациента (см. табл. 1).

На промежуточном визите 2 по данным опросника SF-36 можно заключить, что показатели физического и психического компонентов здоровья стали несколько лучше. Пациенты стали лучше переносить физические нагрузки, повысился уровень настроения и эмоционального статуса. Анализ КЖ в соответствии с показателями SF-36 во время заключительного визита показал значимое улучшение что говорит о позитивном влиянии терапии препаратом Нооцил® (табл. 2).

Таким образом, в процессе лечения пациентов с додементными СКН мы достигли основной цели — прекращения/замедления прогрессирования КН, улучшения КЖ.

Положительная динамика в отношении когнитивного статуса, КЖ пациентов, связанная с влиянием терапии препаратом Нооцил®, сопровождалась отсутствием нежелательных явлений.

Данные, полученные в результате нашего наблюдения, не противоречат результатам отечественных и зарубежных исследований, подтверждающим эффективность в лечении УКН цитиколина, который обычно назначают перорально в виде монотерапии [22]. В открытом многоцентровом итальянском исследовании IDEALE сравнива-

ли эффективность и безопасность перорального приема цитиколина (1 г/сут) у 265 пациентов с сосудистыми УКН и у 84 пациентов, не получавших лечения (контрольная группа). Показатели по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) улучшились после лечения цитиколином, разница между основной группой и группой сравнения была выявлена уже через 3 мес. Нежелательных явлений зафиксировано не было. В этом исследовании цитиколин продемонстрировал свою эффективность и хорошо переносился пациентами с сосудистыми УКН [23]. Авторы Кокрейновского систематического обзора с данными 13 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, проведенных с использованием цитиколина при СКН, пришли к выводу, что цитиколин оказывает общее положительное влияние на память и поведение [24].

Как показало наше исследование, спустя 3 мес приема препарата Нооцил® все пациенты отметили повышение работоспособности, улучшение концентрации внимания, запоминания и воспроизведения полученной информации, улучшились как физические, так и психические показатели КЖ. Отличительной чертой отечественного цитиколина (Нооцил®) является наличие оригинальной формы выпуска — флакон 240 мл для приема *per os*, что позволяет повысить приверженность длительной терапии, поскольку одного флакона хватает на 3 нед, на курс лечения длительностью 3 мес достаточно четырех флаконов. В условиях риска ухода с отечественного рынка цитиколина, выпускаемого европейскими компаниями, производство качественного препарата цитиколина в России позволит обеспечить пациентов эффективной и безопасной терапией.

Обсуждение. СКН включают весь спектр КН, начиная от легких, которые проявляются только при когнитивном тестировании, до УКН и клинической деменции.

В связи с неуклонным старением населения планеты в настоящее время пристальное внимание уделяется выявлению лиц с ранними КН, развившимися за счет сосудистых ФР и сосудистой патологии, поскольку при них наиболее высока вероятность развития СКН и деменции. Цереброваскулярные ФР распространены среди пожилых людей и вносят основной вклад в развитие СКН. Несомненно, профилактические меры в отношении контроля сосудистых ФР играют важнейшую роль, однако многофакторные патологические изменения, приводящие к нарушению функционирования ЦНС с развитием КН, определяют назначение симптоматической медикаментозной терапии.

Согласно доступной литературе, цитиколин является безопасным и хорошо переносимым средством с доказанными нейропротекторными свойствами. В нашем исследовании также показано положительное влияние отечественного препарата Нооцил® (МНН: цитиколин) на когнитивный статус пациентов с СКН и их КЖ. Однако значимый ответ на лечение был отмечен только спустя 3 мес от начала терапии; это не противоречит уже имеющимся данным об эффективности препарата, однако некоторые исследования указывают на первые позитивные изменения со стороны КФ уже на второй неделе лечения [25]. Вероятно, этот результат был связан с включением в протокол пациентов с более легкой степенью нарушения КФ, в отличие от участников нашего исследования.

Таблица 1. Динамика показателей оценочных шкал на фоне терапии препаратом Нооцил® пациентов с УКН
Table 1. Dynamics of indicators of rating scales during therapy with Noocil® in patients with MCI

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3
МоСА-тест, баллы	$24,0 \pm 1,3$	$24,6 \pm 2,5$	$27,2 \pm 2,3^*$
Опросник качества жизни SF-36 (суммарно)	$87,6 \pm 3,8$	$86,8 \pm 3,7$	$98,2 \pm 4,1^*$

Примечание. * — уровень статистической значимости по отношению к визиту 1 $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей КЖ по данным опросника SF-36
Table 2. Dynamics of QoL indicators according to the SF-36 questionnaire

Компонент здоровья по SF-36	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Физический	$42,3 \pm 4,3$	$48,2 \pm 10,9$	$57,1 \pm 3,9^*$
Психический	$43,7 \pm 5,6$	$52,6 \pm 6,3$	$57,3 \pm 4,1^*$

Примечание. * — различия с исходными показателями статистически значимы.

Показано, что длительное лечение цитиколином хорошо переносится и не связано с серьезными побочными эффектами, что было отражено в нескольких клинических исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность цитиколина с продолжительностью приема более 3 мес, и результаты указывали на продолжение (усиление) клинического эффекта препарата [18, 19, 22, 24]. Наше исследование ограничивалось 3-месячным курсом цитиколина (согласно инструкции по применению Нооцила®), однако было бы целесообразно оценить эффект более длительного его назначения. Но как долго следует продолжать терапию цитиколином? Ответ на этот вопрос остается открытым.

Ограничение нашего исследования, как и многих других, — в отсутствии группы контроля с назначением плаце-

бо. Таким образом, необходимы дополнительные исследования: как на животных, так и более контролируемые клинические исследования для уточнения оптимальной продолжительности курса лечения и дозы цитиколина, определения целевой группы пациентов с СКН, наиболее чувствительно отвечающих на терапию цитиколином.

Заключение. Таким образом, наше исследование показало эффективность цитиколина у больных с додементными СКН, а также его безопасность и хорошую переносимость. Отечественный препарат Нооцил® — многообещающее средство с подтвержденными нейротропными свойствами — показал стойкое улучшение КФ у пациентов с УКН, особенно сосудистого генеза. Длительное лечение Нооцилом® хорошо переносится и не связано с развитием серьезных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque-Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 27;7(7):CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3
- Lee J. Effects of Aerobic and Resistance Exercise Interventions on Cognitive and Physiologic Adaptations for Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 9;17(24):9216. doi: 10.3390/ijerph17249216
- Overton M, Pihlgard M, Elmstahl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):219-32. doi: 10.1159/000499763. Epub 2019 Jul 16.
- Harrison SL, Tang EY, Keage HA, et al. A Systematic Review of the Definitions of Vascular Cognitive Impairment, No Dementia in Cohort Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;42(1-2):69-79. doi: 10.1159/000448213. Epub 2016 Aug 31.
- Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):277-81. doi: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2
- Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1539-47. doi: 10.1212/01.WNL.0000159860.19413.C4
- Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017 Sep;31(9):759-76. doi: 10.1007/s40263-017-0459-3
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24;352(9137):1347-51. doi: 10.1016/s0140-6736(98)03086-4
- SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):875-84. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4. Epub 2008 Aug 29. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2008 Nov;7(11):985.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. 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.
- 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. Epub 2016 Feb 27.
- Mufti M, Stabile MJ, Amico J. What is the efficacy of donepezil in patients with vascular dementia. *Evidence-Based Practice*. 2019;22(12):31. doi: 10.1097/EBP.0000000000000449
- 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 Dement*. 2003 Sep-Oct;18(5):265-72. doi: 10.1177/153331750301800508
- Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH, et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand*. 2010 Apr;121(4):217-24. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x. Epub 2009 Sep 26.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler 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 Jul;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49
- Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305. doi: 10.1097/00004850-200211000-00005
- Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of Citicoline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Neurosci Insights*. 2023 Feb 16;18:26331055231152496. doi: 10.1177/26331055231152496
- Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016 Dec 23;63(S03):S1-S73.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991.
- Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE Jr. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev*. 2004 Summer;25(4):5-25.

22. Jasielski P, Piedad F, Piwek M, et al. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Oct 12;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113
23. 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. Epub 2013 Feb 5.
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. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
25. Немкова СА, Семенов ДВ, Заваденко НН, Возвышаева МЮ. 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):43-6. doi: 10.17116/jnevro202112101143 [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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(1):43-6. doi: 10.17116/jnevro202112101143 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.05.2023/21.07.2023/24.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон». 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.

This article has been supported by Ozon. 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.

Щепанкевич Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

Грибачева И.А. <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Попова Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2543-422X>

Танеева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

Рерих К.В. <https://orcid.org/0000-0002-4141-9161>

Петрова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>

Щепанкевич М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5141-3292>