

Емелин А.Ю.

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормой и деменцией?

Проблема сосудистых поражений головного мозга приобретает все большее значение на фоне увеличения распространенности как острых, так и хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Среди разнообразных неврологических симптомов, развивающихся вследствие сосудистых поражений головного мозга, особое место занимают нарушения когнитивных функций, оказывающие выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. Частота сосудистой деменции увеличивается с возрастом. Рассмотрены основные вопросы этиологии, патогенеза и классификации сосудистых когнитивных нарушений (СКН). Предложены критерии диагностики СКН на ранних стадиях заболевания.

Указано, что среди основных этиологических причин развития СКН особое место занимают потенциально корригируемые факторы, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ожирение и др. Своевременное выявление этиологических факторов и оценка их роли в развитии КН при ЦВЗ составляют основу ведения таких пациентов.

Рассмотрены вопросы лечения недементных стадий КН у пациентов с ЦВЗ: применение ноотропных, «вазоактивных» лекарственных средств, препаратов, оказывающих модулирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы. Отмечена перспективность использования нейропротективных и нейротрофических препаратов, учитывая многокомпонентный механизм их действия.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; недементные когнитивные нарушения; сосудистые когнитивные нарушения; деменции; сосудистая деменция; лечение.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормой и деменцией? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;(1):94–98.

Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia?

Emelin A. Yu.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

The problem of cerebrovascular lesions takes on even greater significance with the higher prevalence of both acute and chronic forms of cerebrovascular diseases (CVD). Cognitive dysfunctions that have a pronounced negative impact on the quality of life in patients hold a special place among the various neurological symptoms resulting from cerebrovascular lesions. The incidence of vascular dementia increases with age.

The paper considers the main issues of the etiology, pathogenesis and classification of vascular cognitive impairments (VCIs). It proposes criteria for the diagnosis of VCIs in the early stages of the disease.

Potentially modifiable factors, such as hypertension, coronary heart disease, orthostatic hypotension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, obesity, et al., are indicated to have a special place among the main etiological causes of VCIs. The timely detection of etiological factors and the assessment of their role in the development of cognitive impairments (CI) in CVD form the basis for managing these patients.

The issues of treating CI no dementia in patients with CVD are considered. These included the administration of nootropic, vasoactive drugs, as well as agents that exert a modulatory effect on the cholinergic and glutamatergic systems. The use of neuroprotective and neurotrophic drugs is noted to be promising in terms of the multicomponent mechanism of their action.

Key words: cognitive impairments; moderate cognitive impairments; cognitive impairment no dementia; vascular cognitive impairments; dementias; vascular dementia; treatment.

Contact: Andrei Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia? *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;(1):94–98.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-94-98>

Развитие когнитивных нарушений (КН) у лиц пожилого возраста в большинстве случаев обусловлено постепенным прогрессированием нейродегенеративных изменений, однако важное влияние на время возникновения и динами-

ку ухудшения оказывает и цереброваскулярная патология. В последние годы наблюдается увеличение распространенности как острых, так и хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), поэтому проблема сосудистых

поражений головного мозга приобретает все большее значение. Среди разнообразных неврологических симптомов, развивающихся вследствие сосудистых поражений головного мозга, особое место занимают нарушения когнитивных функций, наличие которых оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов [1, 2]. Частота сосудистой деменции увеличивается с возрастом, составляя 0,3% у лиц 65–69 лет и 5,2% у лиц старше 90 лет [3].

Первые описания КН, обусловленных цереброваскулярными причинами, были сделаны на примере постинсультной деменции. Концепция сосудистой деменции впервые предложена в XVI в., когда J. de Pratis использовал термин «*Dementia stroke correlate*» в своем труде «*De cerebri morbis*», изданном в 1549 г. В 1672 г. T. Willis описал наиболее важные факторы риска развития деменции, включая возраст и ЦВЗ, и первым привел клинические наблюдения пациентов с сосудистой деменцией. В начале XIX в. Cooke подробно описал «интеллектуальный дефицит среди последствий апоплексии».

Возможность развития КН сосудистого генеза не только после инсульта была подробно представлена несколько позже, когда в 1896 г. E. Kraepelin в учебнике по психиатрии среди других вариантов сенильной деменции включил раздел «*arteriosclerotic dementia*». По сути это явилось продолжением идей O. Binswanger и A. Alzheimer, которые провели серию клиничко-патологических корреляционных исследований, описав четыре различных варианта сосудистой деменции (артериосклеротическая дегенерация головного мозга, периваскулярный глиоз мозговой коры, постинсультная деменция и хронический прогрессирующий субкортикальный энцефалит). Основу работ составила клиническая и патологическая дифференциация артериосклеротических поражений головного мозга от сенильной деменции и нейросифилиса [4, 5].

A. Alzheimer и O. Binswanger пришли к выводу, что «артериосклеротическая деменция» отражает большой спектр клиничко-патологических нарушений. Однако этот термин стали некорректно использовать как синоним термина «сенильная деменция»: считалось, что кортикальная атрофия у пожилых пациентов является результатом прогрессивного уменьшения церебральной перфузии, ведущей к гипоксической нейрональной гибели.

В последующем основной акцент в изучении сосудистой деменции вновь был сделан на связи с перенесенным ишемическим или геморрагическим инсультом, а также с повторными преходящими нарушениями мозгового кровообращения [6]. Особое значение придавалось повторным инсультам, которые приводят к формированию множественных инфарктов головного мозга, составляющих морфологическую основу «мультиинфарктной деменции» [7]. Длительное время сохранялась традиционная точка зрения на зависимость развития деменции от объема инфаркта (>100 см³), высказанная В.Е. Tomlinson и соавт. (1970) [8]. Однако позже нейропатологические исследования показали, что к деменции могут приводить небольшие по размеру инфаркты и даже минимальные ишемические повреждения [9, 10], хотя еще в 1901 г. P. Marie описал «*etat lacunaire*», связанный с постоянным интеллектуальным дефицитом [5].

Сегодня очевидно, что сосудистые когнитивные нарушения (СКН) представляют собой большую группу состояний, характеризующихся различными клиническими и морфологическими признаками и различной патофизиологией.

Морфологической основой СКН чаще всего являются инфаркт (точнее, постинфарктные кисты) или диффузное ишемическое повреждение подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) и стратегически важных зон (таламус, фронтоталамические, лимбические отделы) [11]. Как клинический синдром СКН связаны с различными сосудистыми механизмами и изменениями мозговой паренхимы и имеют различные причины и клинические проявления [12].

Активные исследования в последние десятилетия привели к созданию концепции СКН, которая по сути объединяет все формы КН — от легкого дефицита до деменции. В группе СКН выделяют следующие категории: 1) СКН, не достигающие степени деменции, или умеренные КН (УКН); 2) сосудистая деменция; 3) смешанный тип — деменция альцгеймеровского типа в сочетании с ЦВЗ [13].

Недементная стадия активно изучается в последние годы, в 2011 г. экспертами Американской ассоциации изучения инсульта и ассоциации кардиологов (ASA/AHA) были предложены новая классификация и критерии диагностики всех вариантов КН при цереброваскулярной патологии, в том числе УКН [14] (см. таблицу).

Кроме умеренных КН, в отечественной литературе выделяют категорию легких КН, которые тоже могут определяться у пациентов с ЦВЗ [15]. В иностранных источниках для классификации промежуточных между нормой и УКН стадий также предложен ряд терминов: «*Subjective Cognitive Impairment (SCI)*», «*Subjective Cognitive Decline (SCD)*». Данные термины используются преимущественно для характеристики пациентов с ранними стадиями болезни Альцгеймера, однако при отсутствии патофизиологического подтверждения нейродегенеративной этиологии заболевания с помощью выявления маркеров амилоидоза и нейродегенерации они могут быть применимы и к пациентам с ЦВЗ [16], тем более что клиническая характеристика подразумевает нарушения не только памяти, но и нейродинамических процессов. По сравнению с термином «субъективное клиническое нарушение» термин «субъективное клиническое снижение» представляется более корректным, так как отражает динамику процесса во времени: было начало, и ситуация продолжает изменяться. Термин же «нарушение» может отражать и стабильное хроническое состояние.

В связи с этим можно предложить в повседневной практической деятельности для выделения лиц с такими малозаметными субклиническими проявлениями использовать термин «начальные признаки когнитивных нарушений». В таком случае, в частности при сосудистой этиологии КН, данная категория пациентов будет ассоциироваться со стадией начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга.

В настоящее время существует дефицит надежных маркеров для определения сосудистого генеза КН, особенно на ранних стадиях ЦВЗ, тем более у лиц пожилого возраста, поэтому обязательным компонентом диагностики наряду с констатацией самого факта КН являются объективизация ЦВЗ и установление причинно-следственных связей.

Для установления диагноза дисциркуляторной энцефалопатии или начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациента должно присутствовать несколько критериев:

1) жалобы, отражающие нарушение функционального состояния головного мозга (головная боль, головокруже-

Критерии диагностики сосудистых УКН

Общие положения

1. Обязательной оценке подлежат следующие сферы когнитивной деятельности: регуляторные функции/внимание, память, речь, зрительно-пространственная функция.
2. Нарушение активности повседневной жизни оценивается независимо от двигательных и чувствительных нарушений, возникающих вследствие ЦВЗ.
3. Критериями исключения являются наркотическая или алкогольная зависимость, наличие бреда.

Критерии УКН

1. Снижение когнитивного функционирования по сравнению с предыдущим уровнем по крайней мере в одной когнитивной сфере.
2. Активность повседневной жизни — нормальная или незначительно сниженная.

Вероятные СКН

1. Имеются КН и нейровизуализационные данные, указывающие на ЦВЗ, и:
 - а) имеется явная временная связь между сосудистым событием и началом КН или
 - б) имеется явная связь тяжести и паттерна КН с наличием ЦВЗ.
2. Нет указаний в анамнезе на наличие постепенного прогрессирования когнитивного дефицита до или после инсульта.

Возможные СКН

1. Имеются КН и нейровизуализационные признаки ЦВЗ, но:
 - а) нет явной связи (временной, тяжести или когнитивного паттерна) между ЦВЗ и КН;
 - б) нет достаточной информации для диагностики СКН (например, клинические симптомы подтверждают наличие ЦВЗ, но нет данных КТ/МРТ).
2. Тяжесть афазии затрудняет правильное проведение оценки когнитивных функций. Однако пациенты с документированными данными о нормальном когнитивном состоянии до клинического события, которое вызвало афазию, должны быть классифицированы как имеющие возможные СКН.
3. Имеются данные о другом нейродегенеративном заболевании или состоянии, помимо ЦВЗ, которые могут влиять на когнитивные функции:
 - а) анамнез других нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции);
 - б) наличие патологии альцгеймеровского типа, подтвержденное исследованием биомаркеров или генетическими исследованиями;
 - в) онкологические заболевания или психические метаболические нарушения, которые могут влиять на когнитивные функции.

Примечание. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

ние, снижение памяти, внимания и регуляторной функции, нарушение сна, снижение физической и умственной работоспособности, утомляемость);

2) клиническая картина (рассеянные органические симптомы на ранних стадиях или неврологические синдромы на поздних стадиях заболевания), свидетельствующая об очаговом или диффузном повреждении мозговой ткани;

3) признаки поражения цереброваскулярного русла: а) окклюзирующие (стенозирующие) процессы; б) функциональные расстройства кровообращения (асимметрия, изменение диапазона цереброваскулярной реактивности) по данным УЗИ; в) морфологические признаки поражения сосудов по данным ангиографии;

3) признаки морфологических изменений мозгового вещества по данным нейровизуализации (МРТ, КТ): а) очаговые изменения серого и белого вещества в виде постишемических кист, лакунарных инсультов; б) субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз; в) сочетание вышеуказанных признаков;

4) признаки сердечно-сосудистого заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца — ИБС), ангиопатии (сахарный диабет — СД, васкулиты) и/или другие факторы риска;

5) лабораторные данные о наличии факторов риска повреждения церебральных сосудов.

В ранних стадиях заболевания, когда объективные и инструментальные признаки выражены незначительно, важное значение приобретает тщательный сбор анамнеза и нейропсихологическое обследование.

Основные жалобы когнитивного характера, которые может предъявлять пациент (снижение памяти, забывчи-

вость, нарушение внимания, невозможность сосредоточиться, быстрая отвлекаемость, большие затраты времени на принятие решения и трудность его принятия, быстрая истощаемость, трудности счета) должны существовать длительно и постоянно или часто повторяться (не реже 1 раза в неделю на протяжении не менее 6 мес).

Такие пациенты должны быть взяты под наблюдение с проведением контрольного обследования через 3 мес. При сохранении жалоб или их прогрессировании необходимо комплексное обследование для выявления возможных факторов риска прогрессирования КН и по возможности установления их нозологической принадлежности.

Среди основных этиологических факторов развития СКН особое значение имеют потенциально корректируемые факторы, такие как артериальная гипертензия (АГ), ИБС, ортостатическая гипотензия, СД, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ожирение и некоторые другие [2, 17].

Своевременное выявление этиологических факторов и оценка их роли в развитии КН при ЦВЗ имеют важнейшее практическое значение, так как их коррекция составляет основу ведения пациентов [18].

Наряду с коррекцией факторов риска при лечении пациентов с СКН исторически широко применяются ноотропные, «вазоактивные» препараты (кавинтон, пентоксифиллин, пирацетам, стандартизированный экстракт Гинкго Билоба), хотя в большинстве работ показания для их назначения носят преимущественно рекомендательный характер [18–20].

Наиболее доказанным направлением лечения КН при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, оказывающих модулирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы.

Большой интерес также вызывает перспектива применения нейропротективных и нейротрофических препаратов, учитывая многокомпонентный механизм их действия [18, 21–26].

Подобным комбинированным эффектом обладает ницерголин (сермион), производное алкалоида спорыньи. За счет α -адреноблокирующего действия препарат вызывает расширение церебральных сосудов и ускоряет артериальный кровоток в ишемизированной зоне. Кроме того, ницерголин способен влиять на серотонинергическую, дофаминергическую и холинергическую трансмиссию [27]. В экспериментальных исследованиях показан противовоспалительный, нейропротективный и нейротрофический эффект препарата. Кроме того, ницерголин ингибирует агрегацию тромбоцитов, усиливает метаболическую активность, что приводит к увеличению утилизации кислорода и глюкозы [27].

Терапевтический эффект ницерголина был показан у пациентов с деменцией различной этиологии. По данным метаанализа [27], у 89% пациентов регистрировалось улучшение когнитивных и поведенческих функций, при этом значимые различия отмечались через 2 мес лечения, а стабильное состояние или улучшение — через 12 мес.

Кокрановским сотрудничеством (Cochrane Collaboration) проведен метаанализ 11 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в нем оценивалась динамика когнитивных и поведенческих симптомов у пожилых пациентов с деменцией легкой и средней степени различной этиологии, получавших ницерголин в стандартной дозе, продемонстрирована эффективность препарата в среднем через 2 мес терапии [28].

В двойном слепом рандомизированном исследовании, длительностью 6 мес, 315 пациентов с легкой и умеренной

деменцией получали 60 мг ницерголина ежедневно. При оценке результатов такой терапии с помощью гериатрической шкалы Sandoz (SCAG) установлена эффективность ницерголина, при этом разница показателей по сравнению с группой плацебо увеличивалась в процессе лечения и составила 5,5 балла через 3 мес и 9,8 балла через 6 мес [29].

Большинство исследований проводилось у пациентов с деменцией, в связи с чем требуют уточнения перспективы применения препарата на стадии додементных нарушений сосудистого генеза. В пилотное исследование были включены 72 пациента с признаками лейкоареоза вследствие АГ без клинических признаков деменции и депрессии, которые получали 30 мг ницерголина 2 раза в день в течение 6 мес. Как показали результаты нейропсихологического тестирования, у пациентов, получавших ницерголин, отмечалось или менее выраженное ухудшение, или улучшение, при этом существенные различия выявлены для тестов, отражающих состояние памяти, внимания и концентрации [30].

Важно подчеркнуть хороший профиль безопасности препарата, что имеет большое значение при лечении пациентов с ЦВЗ. Метаанализ безопасности использования ницерголина включал 29 исследований, при этом 15 исследований проведено у пациентов с ЦВЗ и 8 — у пациентов с деменцией. Показано что частота развития серьезных нежелательных реакций в группе пациентов, получавших ницерголин, была ниже по сравнению с группой плацебо [31].

Доказанная эффективность и хорошая переносимость позволяют рассматривать возможность широкого применения ницерголина в лечении начальных стадий КН у пожилых пациентов с ЦВЗ в составе комплексной комбинированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин ИВ. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические и терапевтические аспекты. Русский медицинский журнал. 2006;14(9):658–64. [Damulin IV. Vascular cognitive impairment: clinical and therapeutic aspects. *Russkii meditsinskiy zhurnal*. 2006;14(9):658–64. (In Russ.)].
2. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu. *Narushenie kognitivnykh funktsii pri tserebrovaskulyarnoi patologii* [The impairment in cognitive functions in cerebrovascular disease]. Saint-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.]
3. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
4. Roman GC. A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999 Oct–Dec;13 Suppl 3:S4–8.
5. Iemolo F, Duro G, Rizzo C, et al. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*. 2009 Nov 6;6:13. doi: 10.1186/1742-4933-6-13.
6. Inzitari D, Marinoni M, Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiosis. *New concepts in vascular dementia*. Barcelona: Prous Science Publishers; 1993. P. 103–13.
7. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974 Jul 27;2(7874):207–10.
8. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented people. *J Neurol Sci*. 1970 Sep;11(3):205–42.
9. Erkinjuntti T, Rockwood K. Vascular dementia. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003 Jan;8(1):37–45.
10. Kovari E, Gold G, Herrmann FR, et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):410–4. Epub 2004 Jan 5.
11. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» — a critical update. *J Neurol Sci*. 2008 Jul 15;270(1–2):1–12. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.006. Epub 2008 May 2.
12. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: some evidence and concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:191–6. doi: 10.1159/000200459. Epub 2009 Apr 3.
13. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1–2):81–7.
14. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
15. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Клиническая геронтология. 2005;11(9):38–9. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38–9. (In Russ.)].
16. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844–52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
17. Roman GC. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 2:91–100. Epub 2005 Dec 2.
18. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни.

- Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):11–8. [Emelin AYu. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):11–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>
19. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1–2):67–70.
20. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина ФБ и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(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 psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(12):48–53. (In Russ.)].
21. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation?. *J Neurol Sci*. 2007 Jun 15;257(1–2):264–9. Epub 2007 Feb 28.
22. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003 Aug 26;61(4):479–86.
23. Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;4:CD004746. doi: 10.1002/14651858.CD004746.pub2.
24. 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 Sep;24(9):2561–74. doi: 10.1185/03007990802328142 . Epub 2008 Jul 31.
25. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöf fler 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.
26. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297–305.
27. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533–52.
28. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159.
29. Battaglia A, Bruni G, Ardia A, Sacchetti G. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 1989 Apr;37(4):295–302.
30. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999 May;6(3):313–22.
31. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014 Jul 30;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.