

Умеренные когнитивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга: диагностика и принципы терапии

И.Б. Сорокина, А.А. Гудкова, А.Б. Гехт

Кафедра неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Городская клиническая больница № 1
им. Н.И. Пирогова, Москва

Предупредить или отсрочить развитие синдрома деменции при сосудистых заболеваниях головного мозга можно лишь при своевременной диагностике начальных проявлений когнитивных расстройств и назначении патогенетической терапии. Предпочтение необходимо отдавать препаратам с нейропротективным и нейромедиаторным действием с благоприятным профилем безопасности. Одним из таких препаратов выбора является экзогенный источник холина – цитиколин.

Ключевые слова: *сосудистые заболевания головного мозга, умеренные когнитивные расстройства, деменция, цитиколин.*

Введение

Эффективность проводимой терапии сосудистых заболеваний нервной системы всецело зависит от стадии процесса, на которой обратился пациент за помощью, и от выбора врачом тактики лечения. Если проявления церебральной ишемии затрагивают когнитивную сферу, то своевременная диагностика и лечение этих изменений позволяет часто избежать или отсрочить формирование выраженного когнитивного дефекта. К сожалению, активное медикаментозное вмешательство для большинства пациентов начинается лишь на стадиях деменции (степени когнитивных нарушений с выраженной социальной дезадаптацией). Наиболее перспективным и эффективным было бы лечение при умеренных изменениях в когнитивной сфере, на «додементных» стадиях.

Формирование клинических представлений об умеренных когнитивных нарушениях имеет свою многолетнюю историю.

В 1962 г. W. Kral описал синдром «доброкачественной старческой забывчивости», при котором результаты нейропсихологических тестов были гораздо умереннее, чем у пациентов с деменцией.

В 1986 г. Институтом психического здоровья США был предложен термин и разработаны диагностические критерии синдрома «возрастных нарушений памяти» (Age-Associated Memory Impairment). Основная роль в патогенезе «возрастных нарушений памяти» приписывалась естественным инволюционным изменениям головного мозга. Однако возрастные изменения затрагивают не только мнестическую сферу, но и психомоторные, зрительно-пространственные, вербальные функции. Поэтому в 1994 г. Международная психогериатрическая ассоциация (МПА) при ВОЗ рекомендовала вместо термина «возрастные нарушения памяти» использовать термин «возрастные когнитивные нарушения» (Aging-Associated Cognitive Decline).

В последующем было отмечено, что данный синдром не всегда носит доброкачественный характер, многие наблюдения перерастали в различные формы деменции.

Сегодня когнитивные расстройства, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции, принято называть термином «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) (от англ. Mild Cognitive Impairment – MCI). Получается, что УКР занимают промежуточное положение между возрастной нормой и деменцией. Данный синдром отражён в МКБ-10 как самостоятельная диагностическая позиция.

В настоящей публикации хотелось бы уделить чуть больше внимания умеренным когнитивным изменениям при наиболее часто встречающейся патологии в неврологической практике, при сосудистых заболеваниях головного мозга.

Изменения высших психических функций почти всегда диагностируются при острой или хронической недостаточности кровообращения головного мозга.

Среди «сосудистых когнитивных нарушений» можно выделить:

- 1) умеренные когнитивные нарушения, которым и посвящена статья;
- 2) сосудистую деменцию и
- 3) смешанный тип – деменцию альцгеймеровского типа в сочетании с цереброваскулярным заболеванием.

Эпидемиология УКР

Распространённость УКР требует дальнейшего уточнения, но уже имеющиеся данные не оставляют сомнений в необходимости более осторожного отношения к этому синдрому врачей.

В настоящее время данные о встречаемости УКР основаны на результатах двух широких эпидемиологических исследований: Канадского Исследования Здоровья при Старении (частота встречаемости УКР на основании этих исследований составила 11–17 % у людей пожилого и старческого возраста). Риск развития синдрома УКР в возрасте старше 65 лет в течение одного года составил 5 %, а за 4 года наблюдения – 19 % [19].

При этом большинство случаев УКР носило прогрессирующий характер. У 15 % пациентов с синдромом УКР в течение одного года развивается деменция, что достоверно чаще, чем в общей популяции пожилых лиц. За 4 года наблюдения 55–70 % случаев УКР трансформируется в деменцию [1].

Распространённость умеренных когнитивных нарушений сосудистой этиологии составляет около 10 % у лиц в возрастном диапазоне от 70 до 90 лет, у 50 % больных – с окклюзией внутренней сонной артерии и до 70 % – у пациентов, перенесших инсульт [6].

Однако не все нарушения носят прогрессирующий характер, у 20 % больных при динамическом

наблюдении отмечаются улучшения в когнитивном статусе, что ещё раз подчёркивает необходимость проведения своевременной точной диагностики и эффективной терапии на этой стадии заболевания.

Этиология и патогенез

Несмотря на то, что умеренные когнитивные расстройства являются полиэтиологическим синдромом, основные патологоанатомические изменения – это проявления нейродегенеративного процесса и недостаточности мозгового кровообращения. Эти патологические изменения тесно взаимосвязаны между собой на патогенетическом уровне. Существуют доказательства того, что хроническая церебральная ишемия способствует более раннему началу и более быстрому прогрессированию нейродегенеративного процесса. С другой стороны, при наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви) развитие хронической ишемии глубоких отделов белого вещества головного мозга является закономерным. Таким образом, когнитивные нарушения в пожилом возрасте, вероятно, носят смешанный сосудисто-дегенеративный характер.

Клинические проявления УКР разнообразны, но наиболее частыми, безусловно, являются прогрессирующие нарушения памяти. Мнестические расстройства могут сочетаться с изменениями в других когнитивных сферах или быть изолированными. На основании нейропсихологических профилей R. Peterson (2004 г.) описал четыре основных типа УКР, которые могут быть предвестниками определённых нейродегенеративных заболеваний:

- 1 тип – амнестический (избирательное нарушение только памяти), часто прогрессирует в болезнь Альцгеймера;
- 2 тип – амнестический мультифункциональный (сочетание нарушений памяти с изменениями в других сферах) – предвестник сосудистой деменции, болезни диффузных телец Леви;
- 3 тип – мультифункциональный без нарушения памяти (фронтотемпоральная деменция);
- 4 тип, очень редкий – монофункциональный неамнестический (изменения только в одной сфере при сохранной памяти) – предвестник первичной прогрессирующей афазии.

Таким образом, своевременная нейропсихологическая диагностика иногда может распознать нейродегенеративное заболевание на преддементных стадиях и ускорить проведение целенаправленного патогенетического лечения.

Среди клинических вариантов сосудистых умеренных когнитивных нарушений выделяют:

- Постинсультные УКР – встречаются не менее, чем у половины пациентов, перенесших инсульт, но имеют более доброкачественное течение и склонны к регрессу на фоне проведения сосудистой и нейропротективной терапии.
- УКР, возникающие как проявление дисциркуляторной энцефалопатии, связаны с поражением мелких церебральных сосудов и часто трансформируются в мультиинфарктную сосудистую деменцию.
- УКР на фоне стенозирующего атеросклероза магистральных артерий головного мозга развиваются вследствие микроэмболизации сосудов.

Сосудистые УКР часто дебютируют с нарушений поведения, внимания, исполнительных функций (нарушения планирования и выполнения задания), мнестический дефект может быть легко выражен. Множественное поражение белого вещества глубоких отделов головного мозга приводит к разобщению субкортикальных и кортикальных

структур и проявляется клиническим экстрапирамидным синдромом: ригидностью, брадикинезией, брадифренией и др. Выпадения двигательных функций (парезы, плегии) встречаются редко у данной категории больных.

Однако необходимо помнить, что прогнозирование развития нейродегенеративного заболевания на основании нейропсихологического профиля является условным, и иногда нарушения могут носить похожий характер, особенно на ранних стадиях сосудистой деменции и болезни Альцгеймера.

Диагностика УКР

Безусловно, диагностика УКР будет всегда складываться из опроса пациента, детального нейропсихологического обследования и оценки его функционального статуса, позволяющего оценить влияние когнитивных изменений на повседневную деятельность больного.

Если выявленные изменения соответствуют ниже следующим критериям, то возможно речь идёт именно об УКР (S. Gauthier, J. Touchon, 2005):

1. Жалобы на когнитивные проблемы со стороны самого пациента или знающих его людей.
2. Снижение функциональных возможностей в течение года, но отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (только лёгкие затруднения при выполнении сложных повседневных действий).
3. Умеренный когнитивный дефицит при нейропсихологическом исследовании.
4. Сохранный общий уровень интеллекта и отсутствие клинических признаков деменции.

При сосудистых заболеваниях ЦНС описанные критерии будут сочетаться с цереброваскулярными поражениями, подтверждёнными методами нейровизуализации, наличием в клиническом статусе или в анамнезе очаговой неврологической симптоматики. Прогрессирующее нарастание нарушений памяти в сочетании с другими когнитивными функциями при отсутствии очагов на КТ (МРТ) головного мозга, объясняющих их возникновение, делает диагноз сосудистых УКР маловероятным и сомнительным.

К сожалению, на сегодняшний день не существует высокочувствительных скрининговых шкал для диагностики умеренных когнитивных расстройств в клинической практике. Распространённые и удобные в применении нейропсихологические тесты чувствительны лишь к лёгким формам деменций (MMSE, тест рисования часов, батарея лобных тестов, SKT, ADAS-cog и др.), а при наличии всех клинических критериев УКР результаты данных тестов могут соответствовать норме. Вышперечисленные шкалы не отражают значительных изменений за короткие интервалы времени даже у пациентов с лёгкой формой деменции, большинство из них никогда не были стандартизированы. Для теста ADAS-cog, например, стимулы и некоторые процедуры могут отличаться, отсутствуют нормативные данные шкалы.

Поэтому, разработка чувствительных тестов для диагностики УКР продолжается до сих пор, но вряд ли когда-нибудь удастся создать скрининговую шкалу для широкого применения в клинике. Только детальное нейропсихологическое обследование позволяет диагностировать те незначительные и умеренные изменения в когнитивном статусе пациента, которые часто приводят больного к врачу.

Среди немногих существующих сегодня стандартизированных шкал для раннего выявления УКР и лёгких форм деменции можно отметить батарею многократных тестов для определения нейропсихологического статуса (RBANS). Данная шкала чув-

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

**Инновационный
нейропротектор
с доказанной
эффективностью**

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и ЧМТ²
- Улучшает когнитивную функцию³



ствительна к умеренным изменениям в когнитивном статусе при различных заболеваниях ЦНС, имеет индивидуальные нормативные показатели по возрастным группам, позволяет оценивать изменения за короткие интервалы времени. Оценка основных нейропсихологических показателей за достаточно непродолжительное время (20–25 мин) делает RBANS перспективной для широкого применения в клинике.

Необходимо помнить об обязательном анализе функционального статуса пациента, чтобы оценить влияние когнитивного дефекта на его повседневную активность. Для этой цели разработаны и широко применяются многие клинические шкалы (рейтинговая шкала деменции – GDR, общая шкала нарушений – GDS и др.).

Основные подходы к лечению

Остаиваясь на профилактике когнитивных сосудистых нарушений, основное место, конечно же, будут занимать коррекция факторов риска сосудистых заболеваний головного мозга (артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, патология сердца, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, дефицит витамина В₁₂ и фолатов, сахарный диабет, ожирение, курение, алкоголь), адекватные физические упражнения, соблюдение диеты, интеллектуальная тренировка.

При стенозирующем поражении магистральных артерий головного мозга необходимо рассматривать вопрос об оперативном лечении.

Хочется выделить несколько моментов, связанных с лечением сосудистых УКР.

Во-первых, широко применяемые сегодня препараты нейромедиаторного действия при деменциях, в основном, ингибиторы антихолинэстеразы (галантамин, ривастигмин) не показали достоверных положительных результатов при УКР, результаты проведенных клинических исследований были противоречивыми. Возможно, это связано с недостаточно выраженным дефицитом ацетилхолина на данной стадии сосудистых когнитивных изменений.

Во-вторых, предпочтение необходимо отдавать препаратам с множественными фармакологическими эффектами, преимущественно с нейропротективным, ноотропным и вазоактивным действием. Это позволит избежать полипрагмазии у пожилых пациентов и достичь клинического эффекта, используя минимальное количество препаратов.

И, наконец, среднесуточные дозы лекарственных препаратов и продолжительность терапии при сосудистых когнитивных нарушениях должны быть несколько выше от рекомендуемых производителем. Иногда необходимо подбирать дозу препарата индивидуально, учитывая переносимость и сопутствующие заболевания пациента.

Без сомнения, приоритетным направлением в лечении, учитывая патогенетические механизмы УКР, является назначение препаратов, обладающих нейропротективным, нейромедиаторным и вазоактивным действием.

Применение цитиколина для лечения УКР и деменции

Память и реализация высших психических функций напрямую зависят от нейрональной передачи импульсов, которые ухудшаются при повреждении мембран. Среди изучаемых нейропротекторов исследователи уже в 90-е годы выделили экзогенный холин (цитидин-5'-дифосфохолин–цитиколин).

Основные фармакологические эффекты цитиколина. Являясь нормальным клеточным метаболитом и промежуточной субстанцией синтеза фосфатидилхолина, цитиколин обладает антиоксидантными, мембраностабилизирующими свойствами,

нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование Na^+/K^+ -АТФазы.

Цитиколин также является источником холина, который участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина.

Недавно выявлен новый компонент механизма действия цитиколина в виде блокады, вызванной ишемией, активации выброса глутамата и предотвращения развития феномена эксайтотоксичности [17, 22, 26, 29].

Цитиколин также стимулирует обратный захват глутамата, т. е. обладает разносторонним действием, направленным на снижение активной синаптической концентрации данного медиатора. Выявленные эффекты цитиколина в отношении глутаматной эксайтотоксичности приводят к уменьшению размеров очага ишемии в мозге и повышению уровня АТФ в коре и стриатуме [23].

Таким образом, эффекты цитиколина, выявленные в экспериментальных исследованиях, непосредственно связаны с воздействием на основные этапы ишемического каскада.

Продолжаются исследования, связанные с влиянием цитиколина на когнитивные функции. В одном из экспериментов цитиколин вводился старым крысам с ослабленными когнитивными и двигательными функциями. При помощи тестов на поведение активного и пассивного уклонения было показано, что цитиколин улучшает способность к запоминанию и обучению. Также цитиколин улучшал когнитивную функцию у крыс, которым вводился скополамин, что подтверждает холинергическое действие препарата [20, 33].

Известно, что степень когнитивных расстройств прямо пропорциональна накоплению нейротоксического белка бета-амилоида. В экспериментах цитиколин снижал нейронную дегенерацию в гиппокампе крыс, вызванную инъекцией бета-амилоидного белка [31].

Холин в сочетании с цитидином стимулировал секрецию нормального нейротрофного амилоидного белка-предшественника мозговыми клетками крыс. Это позволяет предположить, что цитиколин может стимулировать регенерацию нейронов у пациентов с болезнью Альцгеймера, но для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение клинических исследований.

Клинические исследования эффективности цитиколина для лечения когнитивных нарушений. В 1989 г. проведено первое исследование, направленное на оценку эффективности цитиколина при когнитивных расстройствах у пожилых людей (A. Agnoli, 1989). Цитиколин назначался в течение 6 недель в дозе 1 000 мг у 84 пожилых больных с лёгкой и выраженной деменцией. Достоверное улучшение было отмечено только в эффективности овладения (оценка внимания, тест памяти Рандта), которое исследователи объяснили допаминергическим эффектом препарата.

Позднее было проведено исследование влияния цитиколина на объём вербальной памяти у пациентов с деменцией. Первые три месяца пациенты принимали перорально препарат в дозе 1 000 мг, далее по 2 000 мг на протяжении последующих трёх месяцев. Наиболее значимые темпы нарастания вербальной памяти отмечены были исследователями при приёме 2 000 мг цитиколина в сутки [36].

В 1994 г. изучалась эффективность перорального приёма цитиколина в дозе 1 000 мг в сутки у 20 пациентов с болезнью Альцгеймера на протяжении 1 месяца. Несмотря на краткосрочное наблюдение было обнаружено достоверно значимое умеренное улучшение показателей ориентации в

пространстве и времени у пациентов, принимавших цитиколин [15].

X.A. Alvarez и соавт. в 1999 году [14] исследовали эффективность приёма цитиколина у 30 пациентов с сосудистой деменцией в течение 12 недель (доза препарата составляла 1 000 мг в сутки). Несмотря на отсутствие достоверной разницы в результатах исследования между основной группой и группой пациентов, принимавших плацебо, была отмечена тенденция, близкая к достоверной, у больных, принимавших цитиколин. Интересно, что в данном исследовании изучался и уровень кровотока в обеих группах. У пациентов основной группы выявлены признаки улучшения кровотока головного мозга в отличие от пациентов группы плацебо, хотя прямым вазодилатационным эффектом цитиколин не обладает.

Цитиколин, будучи компонентом естественных метаболических процессов в организме, отличается очень хорошей переносимостью и клинической безопасностью. Частота побочных эффектов не превышает 5 %, большая часть которых носит преходящий и умеренный характер. В связи с этим цитиколин можно рекомендовать для длительного применения в клинической практике [37].

На российском фармацевтическом рынке из препаратов цитиколина заслуживает внимания Цераксон производства компании Феррер (Испания), представленный компанией Никомед (Австрия) в двух лекарственных формах: раствор для перорального применения (в 1 мл 100 мг цитиколина) и раствор для инъекций (1 ампула 4 мл содержит 500 или 1 000 мг цитиколина). Наличие различных форм позволяет оптимально комбинировать схемы и дозовые режимы в зависимости от вида патологии и тяжести состояния больного.

Резюме. Учитывая изученные на сегодняшний день положительные эффекты цитиколина на все этапы «ишемического каскада», сочетание нейропротективного и нейрометаболического действия препарата, способность его снижать отложение бета-амилоида в головном мозге делает назначение цитиколина перспективным для лечения сосудистых форм УКР.

Рекомендуемая литература

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: 2003; 157.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Лёгкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте // Неврологический журнал. 2004; 9: 1: 4-8.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти // М.: ГеотарМед. 2003; 150.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Женева, ВОЗ. 1995; 317.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // Рус. мед. журн. 2004; 10: 573-6.
- Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике невролога. М.: 2006.
- Acosta J., Nombela M., Palao A. et al. Multicentre trial: treatment of Parkinson's disease with CDP-choline (citicoline). New Trends in Clinical Neuropharmacology: Calcium antagonists. Acute Neurology, Headache and Movement Disorders. London: John Libbey&Co, 1988: 289-96.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem Res. 2005; 30: 15-23.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Larsen E.C. et al. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting Phospholipase A2 and CTP:phosphocholine cytidyltransferase after Stroke // J Biol Chem. 2006; 281: 10: 6718-25.
- Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // Neurophysiology. 1982; 8: 289-296.
- Agnoli A., Bruno G., Fioravanti M. et al. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline. In: Wurtman RJ, Corkin S, Growden JH, eds. Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging. Boston, MA: Birkhauser; 1989: 649-654.

12. *Alonso de Lecinana M., Gutierrez M. et al.* Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // *J. Neuro Sci.* 2006; 247: 121–129.
13. *Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al.* Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // *Stroke* 1999; 30: 1464–1471.
14. *Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R.* Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1999; 21: 535–540.
15. *Caamano J., Gomez M.J., Franco A., Cacabelos R.* Effects of CDP-choline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's diseases // *Method Find Exp Clin Pharmacol.* 1994; 16: 3: 211–8.
16. *Conant R., Schauss A.G.* Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature // *Alternative Med Rev.* 2004; 9: 17–31.
17. *Corso E.A., Arena M., Ventimiglia A. et al.* La CDP-colina nelle vasculopatie cerebrali: valutazioni cliniche e di semiologia strumentale // *Clin Ther* 1982; 102: 379–86.
18. *Gauthier S., Touchon J.* Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice // *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual.* 2004; 61–70.
19. *DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al.* Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // *J Am Ger Soc.* 2000; 48: 775–782.
20. *Drago F., Mauceri F., Nardo L. et al.* Effects of cytidine-diphosphocholine on acetylcholinemediated behaviors in the rat // *Brain Res Bull.* 1993; 31: 485–489.
21. *Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al.* Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // *Clin Ther.* 1990; 12: 489–95.
22. *Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al.* Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // *Neurobiol Dis.* 2005; 18: 336–45.
23. *Klein J.* Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // *J Neural Transm.* 2000; 107: 1027–63.
24. *Leon-Carrion J., Dominguez-Roldan J.M., Murillo, Cabezas F. et al.* The role of citicoline in neuropsychological training after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2000; 14: 33–40.
25. *Levin H.S.* Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline // *J Neuro Sci.* 1991; 103: S39–S42.
26. *Lozano Fernandez R.* Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // *Arzneimittelforschung.* 1983; 33: 1073–1080.
27. *Maldonado V.C., Perez J.B., Escario J.A.* Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // *J Neuro Sci.* 1991; 103: S15–S18.
28. *Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H.* Activation of soluble striatal tyrosine hydroxylase in the rat brain after CDP-choline administration // *Biochem Pharmacol.* 1981; 30: 539–41.
29. *Mir C., Clotet J., Aledo R.* CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // *J Mol Neurosci.* 2003; 20: 53–60.
30. *Nitta A., Itoh A., Hasegawa T., Nabeshima T.* Betaamyloid protein-induced Alzheimer's disease animal model // *Neurosci Lett.* 1994; 170: 63–66.
31. *Nitta A., Fukuta T., Hasegawa T., Nabeshima T.* Continuous infusion of beta-amyloid protein into the rat cerebral ventricle induces learning impairment and neuronal and morphological degeneration // *Jpn J Pharmacol.* 1997; 73: 51–57.
32. *Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al.* Mild cognitive impairment (an evidence-based review) // *Neurology.* 2001; 56: 1131–42.
33. *Petkov V.D., Kehayov R.A., Mosharraf A.H. et al.* Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits // *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 822–828.
34. *Secades J.J.* CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002; 24: Suppl.B: 1–53.
35. *Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al.* Citicoline in intracerebral hemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre pilot study // *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21: 5–6: 380–85.
36. *Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al.* Citicoline improves verbal memory in aging // *Arch Neurol.* 1996; 53: 441–448.
37. *Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al.* Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Ann Neurol.* 2000; 48: 713–22.