

Ефективність комбінації цитиколіну з гінкго білоба у пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями: результати порівняльного дослідження з монотерапією

Л. А. Міщенко, І. Л. Ревенько, О. О. Матова, М. П. Моспан

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Серцево-судинні захворювання, серед яких провідне місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ), є незалежними факторами ризику розвитку та прогресування когнітивних порушень. Основною стратегією в попередженні розвитку деменції залишається корекція серцево-судинних факторів ризику, а також пошук додаткових шляхів запобігання розвитку та прогресуванню когнітивної дисфункції із залученням нейропротекторної і вазопротекторної терапії.

Мета дослідження: оцінка впливу фіксованої комбінації (ФК) цитиколіну та гінкго білоба (дієтична добавка Аксональ) на показники когнітивної функції у пацієнтів із синдромом помірних когнітивних порушень (ПКП) порівняно з монотерапією цитиколіном або гінкго білоба.

Матеріали та методи. Під час дослідження вивчалася динаміка когнітивних показників у пацієнтів з АГ, які приймали ФК цитиколіну/гінкго білоба (дієтична добавка Аксональ) та монотерапію цитиколіном або гінкго білоба протягом 90 днів. У подвійне сліпе дослідження було включено 70 пацієнтів із синдромом ПКП, середній вік яких на момент участі становив $65,30 \pm 5,54$ року. Усі пацієнти отримували лікування відповідно до чинних стандартів/протоколів надання медичної допомоги, затверджених Міністерством охорони здоров'я України. Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (МоСА), таблиць Шульте, символ-цифрового тесту та тесту Струпа.

Результати. Порівняльний аналіз продемонстрував перевагу ФК цитиколіну/гінкго білоба над групою монотерапії (цитиколін або гінкго білоба) у вірогідному підвищенні показника інтегрального тесту МоСА на $11,4\%$ (з $23,6 \pm 1,5$ до $26,3 \pm 1,7$ бала, $p < 0,001$), відновленні когнітивних функцій у доманах «виконавчі навички» ($0,33 \pm 0,65$ проти $0,26 \pm 0,68$ бала, $p = 0,03$); «увага і навички рахування» ($0,09 \pm 0,29$ проти $0,01 \pm 0,52$ бала, $p = 0,01$); «пам'ять, відкладене повторення» ($1,57 \pm 1,51$ проти $0,71 \pm 1,51$ бала, $p = 0,02$), а також у покращенні швидкості обробки інформації та концентрації уваги (час на виконання символ-цифрового тесту зменшився на 16% проти $8,3\%$, $p = 0,04$); підвищенні когнітивної гнучкості та посиленні когнітивного пізнавального контролю (коефіцієнт інтерференції при виконанні тесту Струпа зменшився з $63,3 \pm 24,2$ до $54,3 \pm 33,3$ с, $p = 0,03$), покращенні якості життя – до 97% за шкалою оцінки якості життя SF-36 (Short Form 36 Health Survey).

Висновки. Терапія подвійною ФК порівняно з монотерапією продемонструвала вищу ефективність у покращенні когнітивних функцій, добру переносимість і високий рівень прихильності до лікування.

Ключові слова: деменція, синдром помірних когнітивних порушень, артеріальна гіпертензія, цитиколін, гінкго білоба, фіксована комбінація, монотерапія, Монреальський когнітивний тест.

The efficacy of citicoline combined with ginkgo biloba in patients with moderate cognitive impairment: results of a comparative study with monotherapy

L. A. Mishchenko, I. L. Revenko, O. O. Matova, M. P. Mospan

Cardiovascular diseases, among which arterial hypertension (AH) occupies a priority place, are independent risk factors for the development and progression of cognitive disorders. The primary strategy in the prevention of dementia remains the correction of cardiovascular risk factors, as well as the search for additional approaches to prevent the development and progression of cognitive dysfunction with the involvement of neuroprotective and vasoprotective therapy.

The objective: to evaluate the effect of a fixed combination (FC) of citicoline and ginkgo biloba (dietary supplement Axonal) on cognitive function indicators in patients with mild cognitive impairment (MCI) syndrome compared to monotherapy with citicoline or ginkgo biloba.

Materials and methods. The research studied the dynamics of cognitive indicators in patients with AH, who took an FC of citicoline/ginkgo biloba (dietary supplement Axonal) and monotherapy with citicoline or ginkgo biloba for 90 days. A double-blind study enrolled 70 patients with MCI syndrome; their mean age at enrollment was 65.30 ± 5.54 years. All patients received treatment in accordance with the existing standards/protocols for providing medical care, approved by the Ministry of Health of Ukraine. Cognitive functions were assessed using the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA), Schulte tables, symbol-digit test and Stroop test.

Results. Comparative analysis demonstrated the superiority of FC of citicoline/ginkgo biloba over the monotherapy group (citicoline or ginkgo biloba) in a significant increase in the MoCA integral test score by 11.4% (from 23.6 ± 1.5 to 26.3 ± 1.7 points, $p < 0.001$), restoration of cognitive functions in the domains of “executive skills” (0.33 ± 0.65 vs 0.26 ± 0.68 points, $p = 0.03$); “attention, counting” (0.09 ± 0.29 vs 0.01 ± 0.52 points, $p = 0.01$) and “memory, delayed repetition” (1.57 ± 1.51 vs 0.71 ± 1.51 points, $p = 0.02$), as well as in the improvement of information processing speed and attention concentration (time to complete the symbol-digit test decreased by 16% vs 8.3% , $p = 0.04$); improvement of cognitive flexibility and strengthening of cognitive control (interference coefficient in the Stroop test decreased from 63.3 ± 24.2 to 54.3 ± 33.3 s, $p = 0.03$), improvement of quality of life – to 97% on the SF-36 (Short Form 36 Health Survey) scale.

points, $p = 0.02$) and improving the speed of information processing and concentration of attention (reducing the time to complete the symbolic-numeric coding test: 16% vs 8.3%, $p = 0.04$); increasing cognitive flexibility and strengthening cognitive control (the interference coefficient when performing the Stroop test decreased from 63.3 ± 24.2 to 54.3 ± 33.3 seconds ($p = 0.03$)), improving the quality of life up to 97.0% on the SF-36 scale (Short Form 36 Health Survey).

Conclusions. Dual FC therapy compared to monotherapy demonstrated higher efficacy in improving cognitive functions, a good tolerability profile and a high level of adherence to treatment.

Keywords: *dementia, mild cognitive impairment syndrome, arterial hypertension, citicoline, ginkgo biloba, fixed combination, monotherapy, Montreal Cognitive Assessment Test.*

Деменція є глобальною медико-соціальною проблемою з неухильною тенденцією до зростання її поширеності, що насамперед обумовлено старінням населення. Соціально-економічний тягар цього захворювання пояснюється втратою функціональної самостійності, інвалідизацією й залежністю осіб із деменцією від сторонньої допомоги, яка визначає значні фінансові, соціальні та психологічні витрати для родини пацієнта та держави.

Щороку у світі реєструється майже 7,7 млн нових випадків деменції, що відповідає 1 новому випадку кожні 4 с. У період 1990–2016 рр. кількість осіб із деменцією у світі подвоїлася; за оцінками експертів, приріст становив 117%. За даними епідеміологічних досліджень, у 2019 р. налічувалося 57,4 млн осіб із деменцією. Вважається, що кожні 20 років ця кількість подвоюватиметься: за прогнозами, у 2030 р. вона становитиме 83,2 млн, а у 2050 р. – 152,8 млн [1].

Одним чинником ризику розвитку деменції є не лише природне старіння. Нейродегенеративні, запальні та неопластичні процеси, метаболічні, гормональні, психічні розлади, а також серцево-судинні захворювання, серед яких пріоритетне місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ), є незалежними факторами ризику розвитку деменції. Наслідком підвищеного артеріального тиску (АТ) є гострі та хронічні ушкодження мозку, прискорення атрофії мозку й нейрозапальні процеси, кожен з яких спричиняє розвиток і прогресування когнітивних порушень. Крім безпосереднього впливу на мозкову речовину та мікроциркуляторне русло, АГ є чинником розвитку хронічної хвороби нирок та/або серцевої недостатності, які, своєю чергою, підвищують ризик розвитку деменції [2, 3].

Підвищений АТ незмінно пов'язаний із погіршенням когнітивних функцій і розвитком деменції. Особливо небезпечним у цьому контексті є неконтрольований АТ в середньому віці, тоді як в осіб старших вікових груп цей зв'язок втрачається. У дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) наявність АГ безпосередньо асоціювалася з ризиком розвитку деменції протягом 25 років, незалежно від інших судинних факторів ризику та демографічних показників [4].

У звіті комісії Lancet із профілактики деменції АГ визначено як один з основних модифікованих факторів ризику деменції. Сукупно від третини до половини випадків деменції, ймовірно, зумовлені чинниками, які можна контролювати [5].

Для розвитку когнітивних порушень має значення не лише рівень АТ, а й підвищена його варіабельність, яка може бути зумовлена ортостатичною гіпотензією, нерегульованими й аномальними нічними коливаннями тиску (екстремальні зниження або підвищення АТ) та іншими чинниками [6–8].

Ключові патологічні механізми гіпертензивного ураження мозку включають: гостру та приховану церебральну ішемію, крововилив, прискорену атрофію мозку, гіперінтенсивність білої речовини, ендотеліальну дисфункцію, порушення гематоенцефалічного бар'єра та нейрозапалення, які впливають на амілоїдну патологію [9, 10].

Ці патологічні процеси найчастіше реалізуються у формі хвороби дрібних церебральних судин (ХДПС). Це найпоширеніше хронічне та прогресуюче судинне захворювання, що переважно спричиняє інсульт, порушення ходи, депресію, когнітивні порушення, деменцію у людей похилого віку. ХДПС є причиною близько 25% ішемічних інсультів і 45% випадків деменції, а також найчастішою випадковою знахідкою при візуалізації головного мозку [11]. В основі етіопатогенезу ХДПС лежить мультимодальний вплив низки чинників (старіння, АГ та інші судинні фактори ризику), який реалізується через артеріосклероз і церебральну амілоїдну ангіопатію, спричинену відкладенням β -амілоїду в судинній стінці. Ці зміни порушують авторегуляцію кровотоку в залучених дрібних судинах, що призводить до зниження мозкового кровотоку та хронічної церебральної гіперфузії [12, 13].

Формування мозкових змін при ХДПС не завжди маніфестує з вираженої клінічної симптоматики (інсульт, деменція). Нерідко спостерігається невідповідність між суб'єктивними проявами (скаргами, даними анамнезу) та клінічною симптоматикою змін мозку, що виявляються при нейровізуалізації. До того ж, завдяки магнітно-резонансній томографії головного мозку, можна визначити найбільш ранню, безсимптомну стадію, коли пацієнт із серцево-судинним захворюванням ще не має явних клінічних ознак церебральних порушень, але під час нейровізуалізації вже виявляються фокальні зміни мозку. Вважається, що такі зміни переважно відображають пошкодження дрібних судин, спричинені підвищеним АТ і віковими змінами. На початкових стадіях ХДПС проявляється помірними когнітивними порушеннями (ПКП) [13–15].

ПКП визначаються як зміни когнітивних функцій, що перевищують критерії нормального старіння, але не досягають критеріїв деменції. Хоча термін «легке когнітивне порушення» використовується в літературі з 1960-х років, він був повністю охарактеризований лише в 1997 р. Петерсеном (Ronald C. Petersen) та його колегами з клініки Мейо (Mayo Clinic, США). Вважалося, що ПКП перебуває на межі нормального старіння і дуже ранньої деменції. Раніше запропоновані критерії діагностики ПКП визнали неадекватними, коли з'ясувалося, що не всі пацієнти з ПКП прогресують до деменції, а порушення пам'яті не є єдиною когнітивною сферою. У V виданні Американської психіатричної

асоціації з діагностики та статистики психічних розладів – DSM-V (2013 р.) – ПКП класифіковані як один із нейрокогнітивних розладів, що характеризується зниженням однієї чи кількох когнітивних функцій (як суб'єктивно, так і об'єктивно). Однак це зниження не є перешкодою здійснювати повсякденну діяльність самостійно. Крім того, дефіцит не можна пояснити маренням чи іншими психічними станами [16].

Переважає більшість випадків ПКП поступово прогресує: у 10–15% вони трансформуються в деменцію протягом року, а впродовж 5 років її ризик зростає до 55–70%. Проте у частини пацієнтів ПКП не прогресують та навіть можуть регресувати. Саме тому своєчасне виявлення ПКП до розвитку деменції та призначення патогенетичної терапії можуть уповільнити або навіть призупинити патологічний процес [16, 17].

Попри те що більшість проспективних досліджень вказують на зв'язок підвищеного АТ з розвитком когнітивних порушень, ефективність його зниження для попередження або сповільнення когнітивної дисфункції залишається остаточно не доведеною. Наявні результати рандомізованих клінічних досліджень демонструють гетерогенні ефекти зниження АТ щодо впливу на когнітивну функцію. Зокрема, у дослідженнях SCOPE та MRC не виявлено суттєвих відмінностей у показниках когнітивної функції між пацієнтами, які отримували антигіпертензивну терапію, та тими, хто приймав плацебо. Водночас у дослідженні Syst-Eur продемонстровано, що довготривала антигіпертензивна терапія на основі дигідропіридинового антагоністу кальцію нітрендипіну знижувала ризик розвитку деменції на 55% ($p < 0,001$) у пацієнтів віком понад 60 років з ізольованою систолічною гіпертензією [18]. У дослідженні PROGRESS, в якому розвиток деменції та когнітивна дисфункція розглядалися як вторинні кінцеві точки, застосування периндоприлу в комбінації з індапамідом не позначилося на ризyku розвитку деменції у пацієнтів із перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) [19].

З огляду на поширеність когнітивних порушень і деменції, що зростає, та обмежені можливості їх лікування й запобігання, ключовою стратегією профілактики є корекція серцево-судинних факторів ризику, а також актуальним залишається пошук додаткових шляхів попередження та сповільнення прогресування когнітивної дисфункції, зокрема шляхом застосування нейропротекторної й вазопротекторної терапії.

Для ефективного впровадження стратегії нейро- та вазопротекції необхідними є виокремлення ключових ланок ішемічного каскаду як мішеней для реалізації спрямованої захисної дії та максимальна корекція клінічної симптоматики без поліпрагмазії. Згідно з концепцією мультимодальної нейро- та вазопротекції, доцільним є поєднання цитиколіну – засобу з доведеними нейропротекторними властивостями – з гінкго білоба, який виявляє вазоактивний ефект, у вигляді подвійної фіксованої комбінації (ФК). Завдяки синергії механізмів дії така комбінація може забезпечувати більш виражений ефект щодо покращення когнітивних функцій у пацієнтів із ПКП (порівняно з монотерапією) [20].

Мета дослідження: оцінка впливу ФК цитиколіну та гінкго білоба (дієтична добавка Аксональ) на показники когнітивної функції у пацієнтів із синдромом ПКП порівняно з монотерапією цитиколіном або гінкго білоба.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження увійшло 70 пацієнтів із синдромом ПКП, середній вік яких на момент включення становив $65,30 \pm 5,54$ року.

Критерії включення в дослідження: чоловіки та жінки віком 50–75 років із синдромом ПКП, які надали письмову інформовану згоду на участь у клінічному випробуванні.

Специфічними для дослідження критеріями виключення були:

- застосування препаратів із вазо- або нейротропною активністю впродовж щонайменше 3 міс. до включення в дослідження;
- наявність депресивного розладу;
- гіпо- або гіпертиреоз у разі недосягнення еутиреоїдного стану або за наявності показань до оперативного лікування;
- відома індивідуальна непереносимість компонентів досліджуваних препаратів;
- наявність когнітивних порушень за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination – Міні-дослідження психічного статусу) (< 24 балів).

Інші критерії виключення були стандартними для подібних досліджень:

- гостре порушення мозкового кровообігу та/або гострий коронарний синдром протягом 3 міс. до включення в дослідження;
- серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркська кардіологічна асоціація);
- вроджені або ревматичні вади серця, що потребують хірургічного лікування;
- тяжка печінкова недостатність (рівень аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази в 3 рази вище за верхню межу норми, загальний білірубін у 2 рази вище за верхню межу норми);
- хронічна хвороба нирок IV стадії (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²);
- вагітність або період грудного вигодовування.

Дослідження було подвійним сліпим. Методом конвертів пацієнтів рандомізовано на 3 групи:

- група I – 30 пацієнтів, які отримували ФК цитиколіну (500 мг) та гінкго білоба (80 мг) (дієтична добавка Аксональ) по 1 капсулі 2 рази на добу;
- група II – 20 пацієнтів, які отримували цитиколін (500 мг) по 1 капсулі 2 рази на добу;
- група III – 20 пацієнтів, які отримували екстракт гінкго білоба (80 мг) по 1 капсулі 2 рази на добу.

Групи порівняння були зіставні за віком, статтю, рівнем АТ, індексом маси тіла, результатами тесту МоСА (Montreal Cognitive Assessment – Монреальський когнітивний тест), частотою перенесених гострих порушень мозкового кровообігу та наявністю цукрового діабету (ЦД) на початку дослідження (табл. 1).

Характеристика пацієнтів, включених у дослідження (М ± СВ)

Параметри	Загалом	Група I	Група II	Група III
Чоловіки, n (%)	33 (47,1)	14 (46,6)	9 (45,0)	10 (50)
Середній вік, роки	62,3 ± 6,1	61,9 ± 6,9	62,5 ± 6,7	61,6 ± 6,0
Середній ІМТ, кг/м ²	31,0 ± 4,8	31,7 ± 5,4	30,8 ± 5,2	31,0 ± 5,0
МоСА, бали	23,9 ± 1,5	23,6 ± 1,5	24,2 ± 1,7	24,1 ± 1,4
АГ, n (%)	68 (97,1)	29 (96,6)	20 (100)	19 (95)
САТ, мм рт. ст.	141,5 ± 12,4	143,2 ± 13,5	142,5 ± 14,0	139,8 ± 12,9
ДАТ, мм рт. ст.	85,9 ± 10,4	86,2 ± 9,4	84,6 ± 9,5	85,3 ± 10,5
ГПМК (інсульт / ТІА), n (%)	8 (11,4)	4 (13,3)	2 (10)	2 (10)
ЦД, n (%)	15 (21,4)	8 (26,6)	3 (15)	4 (20)

Примітки: М ± СВ – середнє значення ± відповідне йому середньоквадратичне відхилення; ІМТ – індекс маси тіла; МоСА – Монреальський когнітивний тест; АГ – артеріальна гіпертензія; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ГПМК – гострі порушення мозкового кровообігу; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ЦД – цукровий діабет.

Переважає більшість пацієнтів (97,1%) мали АГ, практично кожен п'ятий – ЦД 2-го типу, 8 пацієнтів із загальної когорти перенесли інсульт або ТІА. Усі пацієнти отримували лікування відповідно до чинних стандартів/протоколів надання медичної допомоги, затверджених Міністерством охорони здоров'я України, яке включало антигіпертензивну, статино- та цукрознижувальну терапію, а також антитромботичні препарати за наявності показань. Корекція базисної терапії здійснювалася за потреби під час візиту включення в дослідження, після чого пацієнтам додатково призначалися досліджувані препарати на період 3 міс.

На етапі скринінгу всім пацієнтам проводили реєстрацію скарг, збір анамнезу, вимірювання офісного АТ та скринінгову оцінку когнітивної функції за шкалою МоСА. На основі результатів скринінгу проводили первинну оцінку відповідності критеріям включення з подальшою оцінкою неврологічного статусу, тестуванням когнітивної функції за допомогою таблиць Шульте, символ-цифрового тесту та тесту Струпа. Останній використовується для оцінки та визначення динаміки селективної уваги, когнітивної гнучкості, швидкості обробки інформації. Його проводили за загальноприйнятою методикою з розрахунком коефіцієнта інтерференції ($KI = T3 - T2$, де KI – коефіцієнт інтерференції; $T3$ – час, витрачений на карту слів кольорових рядків; $T2$ – час, витрачений на називання кольорів шестикутників). Оцінку якості життя здійснювали за допомогою опитувальника SF-36 (Short Form 36 Health Survey).

Через 3 міс. прийому досліджуваних препаратів проводилася повторна оцінка динаміки когнітивної функції та якості життя. Порівняльний аналіз динаміки когнітивних функцій проводили між трьома групами: подвійної терапії ФК цитиколін/гінкго білоба, монотерапії цитиколіном і монотерапії гінкго білоба. Крім того, порівнювали динаміку показників когнітивної функції між групою подвійної терапії та об'єднаною групою монотерапії (пацієнти, що приймали цитиколін або гінкго білоба окремо).

Дослідження проведене з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2013 р.), Конституції України, Цивіль-

ного кодексу України, Закону України «Про охорону здоров'я» та Закону України «Про захист персональних даних». Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалений Комісією з питань етики при ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України».

Аналіз отриманих результатів обстежень здійснювали методами варіаційної статистики з використанням програмного пакета IBM SPSS Statistics (версія 10.0). Для кількісних змінних висновки про наявність неоднорідності ґрунтувалися на основі порівняння за методом ANOVA з використанням t-критерію Стюдента, при нормальному розподілі, або критерію Манна – Уїтні – при ненормальному. Для дихотомічних змінних використовували χ^2 -критерій Пірсона (з поправкою Єйтса) або точний критерій Фішера. Кількісні показники наведено у вигляді середніх значень (М) із відповідними їм середньоквадратичними відхиленнями (СВ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

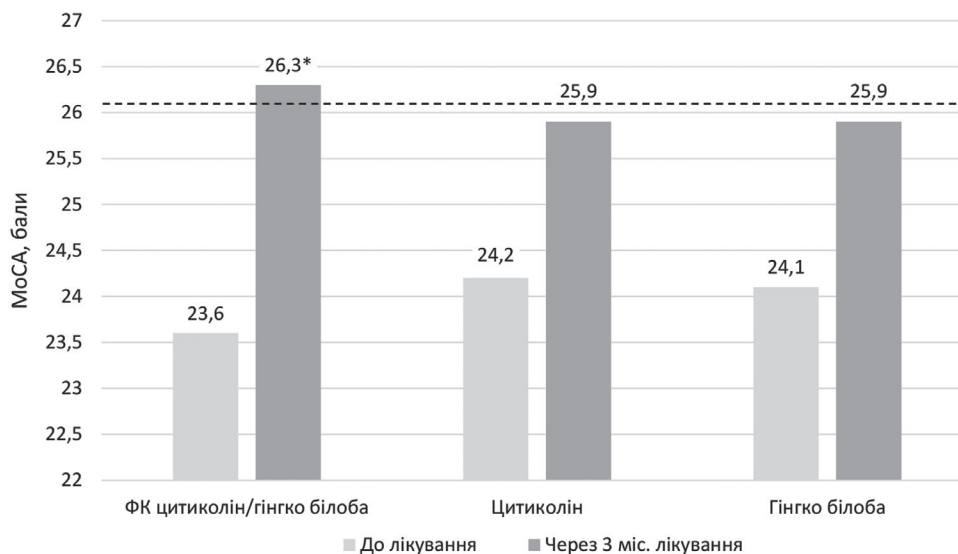
Аналіз динаміки показників систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) засвідчив відсутність достовірних відмінностей у рівні зниження АТ через 3 міс. спостереження між групами порівняння (табл. 2). Зниження САТ і ДАТ в усіх пацієнтів становило в середньому 9,3% ($p = 0,02$) та 5,9% ($p = 0,03$) відповідно – до рівня $128,3 \pm 11,5$ та $80,8 \pm 9,5$ мм рт. ст., що свідчить про задовільний контроль АТ у досліджуваній когорті.

Для оцінки різних когнітивних доменів під час дослідження використовували низку шкал і тестів. Шкала МоСА розроблена як швидкий тест для визначення помірно когнітивної дисфункції, що охоплює різні когнітивні домени: візуально-конструктивне мислення, комплексну увагу, виконавчі функції, пам'ять, мову, абстрактне мислення, навички рахування та орієнтування. Аналіз результатів тестування за шкалою МоСА на етапі включення в дослідження виявив наявність порушень зорово-просторових навичок у 54,2% пацієнтів, уваги – у 74,2%, вербальної швидкості – у 80%, відкладеного

Таблиця 2

Динаміка АТ у групах лікування, мм рт. ст.

Параметри	Група I	Група II	Група III	p
САТ, 1-й візит	143,2 ± 13,5	142,5 ± 14,0	139,8 ± 12,9	> 0,05
САТ, 2-й візит	128,8 ± 12,3	130,0 ± 12,9	128,4 ± 12,7	
ДАТ, 1-й візит	86,2 ± 9,4	84,6 ± 9,5	85,3 ± 10,5	
ДАТ, 2-й візит	81,1 ± 9,3	79,5 ± 9,5	81,0 ± 9,7	



Динаміка тестування за шкалою МоСА в групах подвійної ФК і монотерапії

Примітка: * – достовірність відмінностей показників до лікування та через 3 міс. після нього ($p < 0,001$);
 - - - - - позначення межі норми.

повторення – у 90%, мовних порушень – у 81,4% і орієнтування в просторі – у 47% усієї когорти пацієнтів. Вірогідної різниці між групами за вихідними показниками різних когнітивних доменів не було виявлено. Покращення когнітивної функції в різних доменах зафіксовано в усіх трьох групах дослідження, проте в групі, яка отримувала подвійну ФК цитиколін/гінкго білоба, відзначено вірогідне підвищення показника інтегрального тесту МоСА на 11,4% (із $23,6 \pm 1,5$ до $26,3 \pm 1,7$ бала, $p < 0,001$), що в середньому відповідає показнику збереженої когнітивної функції (МоСА ≥ 26 балів). У групах монотерапії спостерігалася позитивна динаміка показника МоСА, проте ця зміна не сягала межі достовірності. На тлі терапії цитиколіном бальна оцінка зросла на 7% (від $24,2 \pm 1,5$ до $25,9 \pm 2,1$ бала, $p = 0,06$), гінкго білоба – на 7,5% (із $24,1 \pm 1,4$ до $25,9 \pm 2,3$ бала, $p = 0,07$), проте межі нормальних значень тесту МоСА в обох групах монотерапії досягнуто не було (рисунок).

Покращення інтегративного показника за шкалою МоСА відбулося переважно завдяки підвищенню рівня зорово-конструктивного сприйняття та виконавчих навичок, уваги (повторення цифр, навички рахування), мови (повторення речення, максимальна кількість слів за 1 хв або вербальна швидкість) та запам'ятовування (відкладене повторення).

У табл. 3 продемонстровано динаміку когнітивних доменів у групах подвійної ФК та монотерапії. Найбільш виражена позитивна динаміка у переважній кіль-

кості доменів зареєстрована у пацієнтів, які отримували подвійну ФК цитиколін/гінкго білоба. Це стосується виконавчих функцій, мови, пам'яті та уваги. Монотерапія цитиколіном сприяла покращенню уваги та пам'яті, натомість у групі гінкго білоба зафіксовано позитивну достовірну динаміку показника орієнтування в просторі, а також покращення виконавчих функцій та мови.

Для оцінки динаміки показників тесту МоСА проведено порівняльний аналіз між групою подвійної ФК цитиколін/гінкго білоба ($n = 30$) та групою монотерапії ($n = 40$), яка об'єднала дані пацієнтів, що отримували цитиколін і гінкго білоба. Його результати наочно продемонстрували перевагу подвійної ФК над монотерапією (цитиколін і гінкго білоба) у покращенні когнітивних функцій у доменах «виконавчі навички» (приріст показників становив $0,33 \pm 0,65$ проти $0,26 \pm 0,68$ бала відповідно, $p = 0,03$); «увага, навички рахування» (приріст показників – $0,09 \pm 0,29$ проти $0,01 \pm 0,52$ бала, $p = 0,01$) та «пам'ять, відкладене повторення» (приріст показників – $1,57 \pm 1,51$ проти $0,71 \pm 1,51$ бала, $p = 0,02$).

Для оцінки впливу терапії на темп пізнавальної діяльності, селективну увагу, швидкість обробки інформації та виконавчі функції (ухвалення рішень, оперативна пам'ять, когнітивна гнучкість) використовувались тест символно-цифрового кодування, таблиці Шульте та тест Струпа, результати яких подано в табл. 4. Середні значення за результатами цих тестів достовірно не відрізнялися під час 1-го візиту в групах порівняння.

Таблиця 3

Динаміка когнітивних показників за даними тесту МоСА у групах дослідження

Параметри, бали	Група I			Група II			Група III		
	1-й візит	2-й візит	p	1-й візит	2-й візит	p	1-й візит	2-й візит	p
ЗК/В навички	4,19 ± 0,74	4,52 ± 0,74	0,02	4,33 ± 0,97	4,56 ± 0,51	0,12	4,54 ± 0,52	4,85 ± 0,37	0,04
Називання	2,90 ± 0,29	2,95 ± 0,21	0,87	2,78 ± 0,42	2,67 ± 0,48	0,89	3,00	3,00	0,99
Увага									
Цифри	1,76 ± 0,53	1,86 ± 0,35	0,76	1,56 ± 0,51	2,00 ± 0,32	0,02	1,67 ± 0,87	2,00 ± 0,57	0,87
Навички рахування	2,86 ± 0,47	2,99 ± 0,21	0,04	2,89 ± 0,01	2,83 ± 0,01	0,97	2,82 ± 0,42	2,85 ± 0,37	0,78
Мова									
Повторення речення	1,10 ± 0,61	1,43 ± 0,50	0,04	1,11 ± 0,58	1,33 ± 0,48	0,08	1,03 ± 0,34	1,31 ± 0,48	0,04
Вербальна швидкість	0,33 ± 0,47	0,55 ± 0,50	0,13	0,32 ± 0,42	0,56 ± 0,51	0,05	0,36 ± 0,41	0,52 ± 0,51	0,15
Слова	8,46 ± 2,39	12,03 ± 3,11	0,05	9,11 ± 2,19	11,03 ± 2,69	0,23	8,96 ± 2,20	11,02 ± 2,90	0,23
Абстракція	1,89 ± 0,29	1,99 ± 0,29	0,91	1,76 ± 0,70	1,89 ± 0,32	0,05	1,85 ± 0,37	2,00 ± 0,61	0,06
Відкладене повторення	1,86 ± 1,26	3,43 ± 0,85	< 0,01	2,33 ± 1,26	3,44 ± 1,29	< 0,01	2,08 ± 0,86	2,23 ± 1,09	0,06
Орієнтування	5,81 ± 0,50	5,90 ± 0,29	0,45	5,78 ± 0,42	5,89 ± 0,32	0,69	5,45 ± 0,19	6,00 ± 0,15	0,01

Примітка: ЗК/В навички – зорово-конструктивні / виконавчі навички.

Таблиця 4

Динаміка показників когнітивної функції за результатами тесту символно-цифрового кодування, таблиць Шульте, тесту Струпа та оцінки якості життя в групах дослідження

Показники	Група I			Група II			Група III		
	1-й візит	2-й візит	p	1-й візит	2-й візит	p	1-й візит	2-й візит	p
Тест символно-цифрового кодування, с	248 ± 98	208 ± 65	< 0,001	242 ± 68	222 ± 69	0,02	253 ± 43	234 ± 21	< 0,001
Проба Шульте, с	54,1 ± 12,5	46,5 ± 12,5	< 0,001	52,9 ± 13,6	48,9 ± 13,3	0,02	56,5 ± 17,9	50,2 ± 15,1	0,05
Тест Струпа, коефіцієнт інтерференції	63,3 ± 24,2	54,3 ± 33,3	0,03	60,8 ± 33,7	48,1 ± 22,4	0,001	61,1 ± 16,9	56,2 ± 12,6	0,40
Оцінка якості життя, бали	58,2 ± 13,4	69,1 ± 9,8	< 0,001	61,1 ± 11,6	70,6 ± 18,2	0,01	58,7 ± 14,9	69,7 ± 19,4	0,004

Швидкість обробки інформації та концентрацію уваги оцінювали за допомогою тесту символно-цифрового кодування, визначаючи кількість і швидкість правильно закодованих чисел. Пацієнти в групі подвійної терапії ФК цитиколін/гінкго білоба продемонстрували підвищення моторно-зорової швидкості та покращення концентрації уваги, що проявлялося вірогідним збільшенням кількості закодованих чисел за менший проміжок часу на 16% (248 ± 98 проти 208 ± 65 с, $p < 0,001$ – на початку та через 3 міс. лікування відповідно). У групах монотерапії також спостерігалось покращення цього показника: при застосуванні цитиколіну час виконання тесту зменшився на 8,3% ($p = 0,02$), гінкго білоба – на 7,5% ($p = 0,01$). Проте вираженість ефекту була більш ніж удвічі меншою порівняно з подвійною комбінацією. Швидкість виконання тесту символно-цифрового кодування була вищою на тлі подвійної терапії ФК цитиколін/гінкго білоба порівняно з монотерапією цитиколіном або гінкго

білоба: час на виконання тесту зменшився на 16% проти 8,3% ($p = 0,04$) відповідно.

Для оцінки темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності та стійкості активної уваги використовували таблиці Шульте. У групі подвійної терапії ФК цитиколін/гінкго білоба відзначалося покращення концентрації та стійкості уваги, що проявлялося зменшенням часу, необхідного для виконання завдання, на 14%: на початку дослідження середній час пошуку цифр становив 54,1 ± 12,5 с, наприкінці – 46,5 ± 12,5 с ($p < 0,001$). У групах монотерапії також спостерігали позитивну динаміку цього показника, але вона проявлялася меншою мірою – 7,6% та 11,2% відповідно в групах цитиколіну та гінкго білоба (табл. 4).

Час опрацювання пацієнтами інформації на колірні стимули, що оцінювали за тестом Струпа, відображає такі психічні функції головного мозку, як виконавчі функції, уповільнення ухвалення рішень, дефіцит уваги, стомлюваність та/або зниження здатності до

пригнічення поточних конкурентних процесів. На фоні проведеної терапії у пацієнтів спостерігалось як зменшення часу виконання всіх завдань, так і КІ, що свідчить про покращення здатності до гальмування потужніших вербальних реакцій на користь сприйняття кольору. У групі подвійної терапії КІ зменшився з $63,3 \pm 24,2$ до $54,3 \pm 33,3$ с ($p = 0,03$), що свідчить про покращення когнітивної гнучкості й посилення когнітивного пізнавального контролю. У групі монотерапії цитиколіном КІ також достовірно зменшився з $60,8 \pm 33,7$ до $48,1 \pm 22,4$ с ($p = 0,001$). Водночас у групі монотерапії гінкго білоба не спостерігалось відчутної динаміки – $61,1 \pm 16,9$ с під час 1-го візиту проти $56,2 \pm 12,6$ с під час 2-го візиту ($p = 0,40$).

Оцінка якості життя пацієнтів, проведена за шкалою SF-36, продемонструвала позитивну динаміку з вірогідним зростанням в усіх групах лікування: 18,7% – у групі подвійної терапії; 15,5% – у групі цитиколіну; 18,7% – у групі гінкго білоба. Через 3 міс. лікування подвійною ФК цитиколін/гінкго білоба 93% пацієнтів відзначили суб'єктивне покращення самопочуття, що проявлялося зменшенням вираженості головного болю й запаморочення, підвищенням працездатності, витривалості, покращенням пам'яті, концентрації уваги, настрою. У групах монотерапії ця частка була дещо меншою – 89% та 87% відповідно, але ці відмінності не були статистично достовірними.

Зареєстровані під час дослідження побічні реакції (загалом 11 випадків у 9 пацієнтів) мали транзиторний характер і не потребували відміни досліджуваних засобів. Серед них:

- головний біль помірної інтенсивності: 2 випадки – у групі I; 2 – у групі II; 1 – у групі III;
- підвищена дратівливість: 2 випадки – у групі I; 2 – у групі II;
- дискомфорт у шлунку: 1 випадок – у групі III; 1 – у групі II.

Упродовж усього періоду спостереження пацієнти демонстрували високий рівень прихильності до лікування.

Результати дослідження продемонстрували вищу ефективність комбінації цитиколін/гінкго білоба в покращенні когнітивних функцій у пацієнтів із ПКП порівняно з монотерапією цитиколіном або гінкго білоба. Кращий вплив подвійної ФК цитиколін/гінкго білоба зареєстрований у таких доменах: пам'ять (розпізнавання, відкладене повторення); мова (присвоєння назв, вербальна швидкість, повторення речення); увага (стійкість активної уваги, концентрація уваги, навички рахування, вибіркова увага, швидкість обробки інформації); виконавчі функції (темп сенсомоторних реакцій, когнітивна гнучкість, посилення когнітивного пізнавального контролю) та візуально-конструктивне мислення.

Результати наявних клінічних досліджень свідчать про позитивний вплив на когнітивну функцію вазоактивних і нейропротекторних засобів. Гінкго білоба має доведені вазоактивні властивості, які реалізуються завдяки інгібуванню фосфодіестерази з наступним накопиченням циклічного гуанозинмонофосфату в гладком'язових клітинах артерій і зниженням судинного тону. Важливою особливістю екстракту гінкго білоба є його вплив переважно на спазмовані артерії та від-

сутність ефекту обкрадання. Екстракт гінкго білоба чинить антиоксидантну дію, яка тісно асоційована з мембраностабілізуювальним ефектом. Він проявляється в нормалізації мікров'язкості нейрональних мембран, підвищення якої асоційоване зі зниженням когнітивного функціонування [21, 23]. Позитивний вплив гінкго білоба на показники когніції продемонстрований у численних клінічних дослідженнях, за результатами яких його екстракт включений в Азійський консенсус експертів як засіб для лікування ПКП [22].

Фармакологічні ефекти цитиколіну полягають у мембранопротекторній, нейромедіаторній та судинній діях. Мембранопротекторна дія реалізується завдяки активації біосинтезу основних компонентів клітинних мембран (фосфатидилхоліну, кардіоліпіну та сфінгомієліну), зниженню активності фосфоліпази А, відновленню роботи $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ази за рахунок антиоксидантних ефектів (синтезу глутатіону), поліпшення тканинного дихання (активації цитохромоксидази). Нейромедіаторні та нейропластичні ефекти обумовлені підвищенням біосинтезу ацетилхоліну. Здатність цитиколіну відновлювати активність ацетилхолінестерази гіпокампа та насосів $\text{Na}^+\text{-K}^+$ сприяє поліпшенню характеристик пам'яті. Також цитиколін вважається неспецифічним інгібітором фосфоліпази А2 на внутрішньоклітинному рівні. Нейропластичний ефект цитиколіну полягає у здатності утворення нових міжнейронних зв'язків пірамідальних нейронів кори в зоні ішемії. Вазопротекторний ефект реалізується через індукування ангиогенезу та здатність підвищувати виживання ендотеліальних клітин мікросудин головного мозку внаслідок експресії специфічних білків ERK1/2 та IRS-1 (Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2 та Insulin Receptor Substrate 1) через підвищення рівня їхнього фосфорилування, а також підвищувати кількість циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників через активацію генетичних механізмів їхнього біосинтезу. Численні невеликі клінічні дослідження підтверджують здатність цитиколіну до реалізації його нейромедіаторних і мембранопротекторних властивостей в осіб із ПКП [20, 25].

Можна припустити, що застосування ФК цитиколін/гінкго білоба дозволяє впливати на декілька патогенетичних ланок хронічної ішемії мозку, що клінічно реалізується в покращенні когнітивної функції пацієнтів у різних доменах.

Вивчення ефективності комбінацій вазо- та нейропротективних засобів для лікування ПКП здійснювалось також закордонними науковцями. Так, у рандомізованому клінічному дослідженні оцінювали ефективність комбінації екстракту гінкго білоба з інгібіторами ацетилхолінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін) порівняно з монотерапією цими засобами у 133 пацієнтів із ПКП. Було продемонстровано перевагу комбінації над стратегією монотерапії – як гінкго білоба, так і інгібітором ацетилхолінестерази – у збільшенні загального бала за шкалою MMSE та показників інших тестів оцінки когнітивних доменів. Автори дослідження висловлюють думку, що отримані ними результати можуть стати підґрунтям для проведення масштабного дослідження в зазначеній проблематиці [24].

У дослідженні В. В. Кузнецова та співавт. проводилася оцінка ефективності ФК цитиколін/гінкго білоба. Засіб продемонстрував свою ефективність у стабілізації когнітивних функцій, покращенні церебральної гемодинаміки, гармонізації біоелектричної активності головного мозку, при цьому була відмічена стійка тенденція щодо кращої динаміки показників при застосуванні ФК порівняно з монотерапією гінкго білоба або цитиколіном в еквівалентних дозуваннях [25].

Отже, різноспрямовані патогенетичні впливи цитиколіну та гінкго білоба, які забезпечують мембранопroteкцію, підвищення рівня та покращення балансу нейромедіаторів, мікроциркуляцію і вплив на ендотелій, можуть стати підґрунтям для отриманих даних щодо вищої ефективності комбінації порівняно з монотерапією в покращенні когнітивних функцій у пацієнтів із ПКП.

ВИСНОВКИ

1. Для включених у дослідження пацієнтів із ПКП та АГ більш вираженими були порушення таких когнітивних функцій, як темп пізнавальної діяльності, мова,

селективна увага, швидкість обробки інформації та виконавчі функції, зокрема, ухвалення рішень, оперативна пам'ять, когнітивна гнучкість.

2. ФК цитиколін/гінкго білоба продемонструвала вищу ефективність у покращенні когнітивних функцій у пацієнтів із ПКП порівняно з монотерапією цитиколіном або гінкго білоба, що підтверджується найвищим приростом загальної суми балів за тестом МоСА через 3 міс. лікування в групі комбінованої терапії.

3. Застосування комбінації цитиколін/гінкго білоба дозволяє одночасно впливати на різні патогенетичні ланки нейрональних і судинних механізмів розвитку когнітивних порушень, що реалізується покращенням когнітивних функцій у різних доменах (перцептивно-моторні та виконавчі функції, пам'ять, мова, увага).

4. ФК цитиколін/гінкго білоба продемонструвала добру переносимість, упродовж дослідження не зареєстровано побічних ефектів, які б вимагали відміни лікування.

5. Застосування комбінації цитиколін/гінкго білоба в одній капсулі дозволяє уникнути поліфармації при лікуванні пацієнтів із ПКП, що позитивно впливає на прихильність до терапії.

Відомості про авторів

Мищенко Лариса Анатоліївна – ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. *E-mail: larmish@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5484-854X

Ревенько Іванна Леонідівна – ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. *E-mail: ivarev@ukr.net*

Матова Олена Олександрівна – ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. *E-mail: olenamatova@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1600-1687

Моспан Марина Павлівна – ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. *E-mail: mamosp@ukr.net*

Information about the authors

Mishchenko Larysa A. – SI “National Scientific Center “The M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: larmish@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5484-854X

Revenko Ivanna L. – SI “National Scientific Center “The M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: ivarev@ukr.net*

Matova Olena O. – SI “National Scientific Center “The M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: olenamatova@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1600-1687

Mospan Maryna P. – SI “National Scientific Center “The M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv

ПОСИЛАННЯ

1. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-25. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
2. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217-25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993.
3. Pacholko A, Iadecola C. Hypertension, neurodegeneration, and cognitive decline. *Hypertension*. 2024;81(5):991-1007. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21356.
4. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1246-54. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658.
5. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
6. Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, Hughes T, Meyer ML, Selvin E, et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*. 2018;91(8):e759-68. doi: 10.1212/WNL.0000000000006027.
7. Mahinrad S, Bennett DA, Sorond FA, Gorelick PB. Blood pressure variability, dementia, and role of antihypertensive medications in older adults. *Alzheimers Dement*. 2023;19(7):2966-74. doi: 10.1002/alz.12935.
8. Paganini-Hill A, Bryant N, Corrada MM, Greenia DE, Fletcher E, Singh B, et al. Blood pressure circadian variation, cognition and brain imaging in 90+ year-olds. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:54. doi: 10.3389/fnagi.2019.00054.
9. Gottesman RF, Egle M, Groechel RC, Mughal A. Blood pressure and the brain: the conundrum of hypertension and dementia. *Cardiovasc Res*. 2025;120(18):2360-72. doi: 10.1093/cvr/cvaf010.
10. Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and cognitive impairment: a review of mechanisms and key concepts. *Front Neurol*. 2022;13:821135. doi: 10.3389/fneur.2022.821135.
11. Caunca MR, De Leon-Benedetti A, Latour L, Leigh R, Wright CB. Neuroimaging of cerebral small vessel disease and age-related cognitive changes. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:145. doi: 10.3389/fnagi.2019.00145.

12. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, et al. Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1711-22. doi: 10.1177/0963689718795148.
13. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(10):639-54. doi: 10.1038/s41581-021-00430-6.
14. Dintica Ch, Habes M, Erus G, Vittinghoff E, Davatzikos C, Nasrallah I, et al. Elevated blood pressure is associated with advanced brain aging in midlife: A 30-year follow-up of The CARDIA Study. *Alzheimers Dement*. 2022;19(3):924-32. doi: 10.1002/alz.12725.
15. Wardlaw JM, DeBette S, Jokinen H, De Leeuw FE, Pantoni L, Chabriat H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):CXI-CLXII. doi: 10.1177/23969873211012132.
16. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):404-18. doi: 10.1212/CON.0000000000000313.
17. Kasper S, Bancher C, Eckert A, Förstl H, Frölich L, Hort J, et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21(8):579-94. doi: 10.1080/15622975.2019.1696473.
18. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-52. doi: 10.1001/archinte.162.18.2046.
19. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: The three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*. 2011;123:266-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052.
20. Burchynski SH. Multimodality of pharmacological brain protection as a basis for successful therapy in angioneurology. *Int Neurol J*. 2021;17(4):40-7. doi: 10.22141/2224-0713.17.4.2021.237602.
21. Gachowska M, Szlasa W, Jolanta Saczko J, Julita Kulbacka J. Neuroregulatory role of ginkgolides. *Mol Biol Rep*. 2021;48:5689-97. doi: 10.1007/s11033-021-06535-2.
22. Kandiah N, Chan YF, Chen C, Dasig D, Dominguez J, Han SH, et al. Strategies for the use of Ginkgo biloba extract, Egb 761®, in the treatment and management of mild cognitive impairment in Asia: Expert consensus. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(2):149-62. doi: 10.1111/cns.13536.
23. Singh SK, Srivastav S, Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):666-74. doi: 10.1007/s13311-019-00767-8.
24. García-Alberca JM, Gris E, Mendoza S. Combined treatment with Ginkgo biloba extract Egb 761 plus acetylcholinesterase inhibitors improved cognitive function and neuropsychiatric symptoms in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022;8(1):e12338. doi: 10.1002/trc2.12338.
25. Kuznetsov W, Glazovska II, Kuznetsova AV, Kobush OM. Evaluation of the effectiveness of the neurovasoprotective complex Axonal in patients with cognitive impairment in chronic cerebral ischemia on the background of cerebrovascular diseases. *Int Neurol J*. 2024;20(8):10-9.

Стаття надійшла до редакції 28.07.2025. – Дата першого рішення 31.07.2025. – Стаття подана до друку 08.09.2025