

УДК 616.89-008.

С. Г. БУРЧИНСКИЙ, Н. Ю. БАЧИНСКАЯ

/ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина/

Фармакотерапия когнитивной дисфункции после перенесенного COVID-19: критерии выбора препарата

Резюме

В статье рассмотрены вопросы роли когнитивных расстройств как одного из ведущих проявлений неврологических нарушений в рамках постковидного синдрома. Особое внимание уделено возможностям стратегии нейропротекции в лечении дисфункции когнитивной сферы. С этой точки зрения рассмотрены клинические возможности и преимущества цитиколина (Тиколина) как основного инструмента реализации стратегии мембранопротекции и активации холинергической нейромедиации. Детально проанализированы механизмы действия цитиколина, его клиническая эффективность и безопасность. Обоснована целесообразность назначения Тиколина пациентам с когнитивными нарушениями после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, когнитивные нарушения, нейропротекция, цитиколин

Разработка средств и методов фармакотерапии всех форм когнитивной дисфункции является одним из наиболее актуальных направлений в нейрофармакологии и неврологии. Значительные демографические сдвиги в промышленно развитых странах на протяжении XX века привели к двух-трёхкратному увеличению доли пожилых и значительно большему возрастанию доли очень старых людей в популяции и, соответственно, актуализации различных форм деменций.

Однако, не меньшую роль играют и вопросы диагностики и адекватной фармакотерапии ранних проявлений когнитивной недостаточности – возрастных когнитивных нарушений и синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР). Собственно говоря, данная проблема уже давно вышла за рамки собственно гериатрии, поскольку первые проявления когнитивного дефицита сегодня зачастую диагностируются уже в 40–50-летнем возрасте. Хронический стресс, неблагоприятная экологическая ситуация, злоупотребление алкоголем – все это способствует существенному «омоложению» нарушений когнитивных функций.

Сегодня можно выделить следующие формы когнитивных расстройств в зависимости от степени их выраженности:

- а) возрастная (физиологическая) когнитивная дисфункция;
- б) синдром УКР;
- в) деменции (нейродегенеративные, сосудистые и смешанные формы).

Кроме того, нарушения памяти, концентрации внимания, ориентирования, способностей к обучению в сочетании с ослаблением умственной работоспособности и психической астенией выявляются у значительного числа пациентов с цереброваскулярной, нейродегенеративной, невротической и психосоматической патологией, а также служат практически облигатным симптомокомплексом при патологических состояниях, индуцированных хроническим стрессом («синдром менеджера», синдром эмоционального выгорания и др.) и у лиц пожилого и старческого возраста [1, 2, 6, 8, 14].

Однако за последний год резко актуализировалась еще одна форма когнитивной дисфункции – у пациентов после перенесенного COVID-19. Именно когнитивные нарушения являются наиболее частым неврологическим осложнением в рамках постковидного синдрома, причем достаточно длительным – сохраняющимся в течение 3–6 месяцев после клинического выздоровления [18, 26]. Сегодня уже известно, что коронавирус SARS-CoV-2 является возбудителем с выраженным нейротропным действием, вызывающим те или иные неврологические осложнения более, чем у 1/3 пациентов [3, 5, 13], причем такие тяжелые как инсульты, энцефалопатии, судороги, параличи и др. Основными патогенетическими механизмами развития упомянутых осложнений следует назвать: 1) ишемию и гипоксию; 2) нейровоспаление («цитокиновый шторм»); 3) нейрометаболические и нейромедиаторные нарушения [5, 21]. Не касаясь подробно особенностей и путей поражения мозга в целом в результате воздействия COVID-19 (см. обзоры [3, 10]), необходимо отметить, что именно упомянутые механизмы лежат в основе «ишемического каскада» как ведущей причины формирования когнитивного дефицита в неврологической практике, а также, согласно последним данным, и при когнитивной дисфункции в результате COVID-19 [27]. Таким образом, вполне обоснованным представляется предположение о необходимости применения стратегии нейропротекции у пациентов с когнитивными нарушениями в рамках постковидного синдрома и определения критериев выбора того или иного препарата-нейропротектора именно у данной категории лиц. Это важно еще и потому, что «портрет» когнитивных нарушений после перенесенного COVID-19 включает, прежде всего, такие проявления как ослабление оперативной памяти, внимания, концентрации, а в более тяжелых случаях – и способности к самообслуживанию [18]. Эти же нарушения характерны и для когнитивной дисфункции при ангионеврологической и психосоматической патологии, при которых стратегия коррекции вышеупомянутых нарушений явля-

ется достаточно хорошо разработанной. Важность своевременного выявления и лечения нарушений когнитивной сферы определяется еще и тем, что она часто выявляется, причем в достаточно выраженной форме, даже у лиц с бессимптомным течением COVID-19 [17]. Усугубляют данные нарушения также возрастной фактор (у пациентов пожилого и старческого возраста когнитивный дефицит в постковидном периоде как правило более выражен), а также уже имеющаяся патология когнитивной сферы (наиболее тяжелые расстройства отмечаются у пациентов с деменцией и синдромом УКР) [12, 20]. Особенно важно отметить, что предшествующие когнитивные нарушения являются самостоятельным риск-фактором в развитии клинически тяжелых форм COVID-19 и повышения вероятности летального исхода [27].

Итак, на чем же следует основывать выбор препарата-нейропротектора в лечении когнитивного дефицита при коронавирусной инфекции ?

Прежде всего, необходимо выделить основные механизмы действия, которыми должен обладать такой препарат с учетом как общих принципов нейропротекции, так и его влияния на ведущие пути патогенеза поражения ЦНС при COVID-19. Упомянутые механизмы можно разделить на: а) клеточные и б) системные. Рассмотрим их более подробно.

К основным **клеточным механизмам** нарушения функций ЦНС следует отнести:

- 1) деструкцию нейрональных мембран;
- 2) развитие энергодефицита нейронов;
- 3) нарушения ионного транспорта;
- 4) нарушения белоксинтезирующих процессов.

В данном перечне не случайно на первое место поставлены нарушения структуры и функции нейрональных мембран. Нейрональные мембраны – как наружные, так и внутренние – митохондриальные, являются чрезвычайно уязвимыми даже к минимальному дефициту кислорода и развивающейся тканевой гипоксии как одному из характерных феноменов патологического действия COVID-19 на головной мозг. Наиболее уязвимым в этом плане является основной компонент мембраны – фосфолипиды. Их содержание в мембране в условиях ишемии резко снижается, при этом увеличивается концентрация другого компонента мембран – холестерина. В итоге, нарушается энергообразующая функция митохондрий, изменяется ионный гомеостаз вне- и внутри клетки, активизируются процессы свободнорадикального окисления, что в конце концов приводит к развитию реакций нейровоспаления, феномену апоптоза и гибели нейронов.

Таким образом, важнейшим выводом из вышесказанного следует признание необходимости обеспечения направленного мембранопротекторного действия, имеющего своей целью активацию биосинтеза фосфолипидов как ведущего инструмента защиты нейронов от патологического влияния ишемии и гипоксии.

Что касается **системного (нейромедиаторного)** уровня поражения мозга в условиях гипоксии, то здесь ведущим фактором развития неврологических осложнений является нейромедиаторный дисбаланс и в первую очередь ослабление активности основного медиатора, ответственного за реализацию когнитивных функций – ацетилхолина. Важно подчеркнуть, что именно холинергическая недостаточность является пусковым механиз-

мом нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС и вторичного вовлечения моноаминергических, глутаматергической и пептидергических систем в патологический процесс при когнитивной дисфункции и деменциях [25].

Особо следует отметить роль ацетилхолина при сосудистых когнитивных нарушениях. Одним из механизмов повреждающего действия ишемии является холинергическая недостаточность, обусловленная ослаблением биосинтеза ацетилхолина, нарушением баланса ферментов его метаболизма в сторону активации фермента его разрушения – ацетилхолинэстеразы (АХЭ), потерей холинергических нейронов. Кроме того, при цереброваскулярной патологии, так же как и при деменциях, уменьшаются количество и размеры холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, снабжающем холинергической нейромедиацией кору головного мозга, снижается число М-холинорецепторов в коре, гиппокампе, стриатуме и Н-холинорецепторов – в гиппокампе и таламусе [4]. Поэтому активацию биосинтеза ацетилхолина следует рассматривать как важнейший компонент нейропротекторного действия, непосредственно определяющего полноценность когнитивного функционирования.

Среди применяющихся сегодня в клинике препаратов-нейропротекторов многие в той или иной степени влияют на состояние нейрональных мембран и нейромедиаторный дисбаланс в ЦНС. Однако только один препарат обладает: а) направленным; б) селективным; в) сочетанным; г) клинически значимым мембранопротекторным и холинергическим действием. Таким препаратом является **ЦИТИКОЛИН**.

Как же «работает» цитиколин в головном мозге и почему его в полной мере можно назвать оптимальным мембранопротектором?

Цитиколин обладает уникальной способностью «перевоспалиться» в головном мозге при его поступлении в организм. При проникновении в ЦНС он распадается на две молекулы – цитидин и холин – физиологические соединения, из которых ресинтезируется цитиколин-5-дифосфохолин – один из важнейших компонентов биологических реакций в организме и в частности: 1) синтеза фосфолипидов нейрональных мембранах; 2) синтеза ацетилхолина; 3) окисления бетаина – ведущего донатора метильных групп в энергетических реакциях в ЦНС [15, 23]. Особого внимания заслуживает тот факт, что цитиколин – единственный из нейропротекторов – эффективно стабилизирует содержание кардиолипина – основного компонента внутренних митохондриальных мембран, на который не влияют другие нейропротекторы [22]. За счет данного эффекта достигается нормализация энергетического потенциала нейронов, поскольку митохондрии являются чрезвычайно чувствительными даже к минимальному дефициту кислорода в условиях нарушения микроциркуляции.

Таким образом, цитиколин позитивно влияет на один из основных механизмов когнитивных нарушений – нарушения структуры и функций нейрональных мембран. Но не менее важным является его действие относительно холинергической нейромедиаторной системы.

Исходя из механизмов действия ацетилхолина как ведущего нейромедиатора, задействованного в реализации всех компонентов когнитивных процессов в ЦНС, а также учитывая наличие молекулы холина в составе цитиколина и дефицит этого предше-

стенника ацетилхолина при ишемии мозга, логичным выглядит благоприятное влияние цитиколина на когнитивную сферу именно за счет активации холинергической системы путем интенсификации синтеза ацетилхолина. Уместно вспомнить, что через повышение синтеза ацетилхолина цитиколин обладает направленным нейропластическим эффектом, т. е. способностью активировать формирование новых межнейронных контактов за счет роста новых дендритов пирамидальных нейронов коры в зоне ишемии [19] – уникального нейропротекторного механизма, играющего важнейшую роль в восстановлении когнитивных параметров при сосудистых когнитивных нарушениях, столь частых при постковидном синдроме.

Наконец, цитиколин обладает непосредственным влиянием на процессы микроциркуляции благодаря стимуляции биосинтеза эндотелиальных клеток-предшественников и активации ангиогенеза [24], что также свойственно только цитиколину, но не другим нейропротекторам.

В итоге, цитиколин с фармакологической точки зрения оптимально соответствует необходимым требованиям к лекарственному средству для лечения когнитивных нарушений благодаря действию на все ведущие звенья развития когнитивного дефицита.

В клинической практике, наряду с широко известными исследованиями эффективности цитиколина при остром ишемическом инсульте и хронической ишемии мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) [22–24], особого внимания заслуживает доказанная целесообразность его применения при различных формах когнитивных нарушений, в частности при синдроме УКР. Цитиколин в клинических исследованиях у таких пациентов улучшал память (особенно оперативную), ориентацию, внимание, способности к обучению, повышал способность к активному общению и уровень самооценки, т. е. благоприятно влиял на интегральный показатель качества жизни, что нашло свое отражение в показателях нейропсихологических шкал Sandoz (SCAG) и Mini Mental (MMSE) [7, 20] в дозах 500–1000 мг/сутки. Важно отметить фармакопрофилактический эффект цитиколина, а именно его способность тормозить на 30–50 % развитие деменции при синдроме УКР [15], а также очень широкий спектр его эффективности – от легких форм синдрома УКР сосудистого генеза [16] до выраженной дементной симптоматики в рамках сосудистой деменции и даже болезни Альцгеймера [11, 22].

Определенное время накопление доказательной базы эффективности цитиколина при синдроме УКР тормозило отсутствие многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований. Ситуация принципиально изменилась после проведения большого многоцентрового исследования IDEALLE [16], направленного именно на выявление возможностей фармакопрофилактического применения цитиколина у пациентов с синдромом УКР сосудистого генеза с точки зрения предупреждения дальнейшего развития сосудистой деменции. Цитиколин назначался в дозе 1000 мг/сутки на протяжении 9 месяцев с одной промежуточной оценкой (через 3 месяца приема). Наиболее важным выводом из данного исследования, исходя из позитивной динамики показателей шкалы MMSE у пациентов в группе, получавшей цитиколин, и ухудшения данных показателей в контрольной группе, стало признание наличия у цитиколина долгосрочно-

го профилактического эффекта в отношении прогрессирования когнитивных нарушений и риска развития эффекта, т. е. возможности цитиколина в этом плане принципиально выделяют его среди большинства других нейропротекторов.

Важным практическим преимуществом цитиколина является возможность его широкого применения как в госпитальной, так и в амбулаторной практике. Этому способствует высокая степень безопасности данного средства. Благодаря своей природной основе и отсутствию в составе чужеродных для организма молекул цитиколин характеризуется максимальной физиологичностью действия. Для него не свойственны какие-либо серьезные побочные эффекты, а нежелательные явления при его приеме чаще всего включают диспепсические расстройства, слабость, легкую гипотензию. Также отсутствуют данные об увеличении частоты побочных эффектов или появлении новых с возрастом, что позволяет широко применять данное средство у пациентов в пожилом и старческом возрасте – основной когорте лиц с когнитивными нарушениями, в том числе и с синдромом УКР.

Особого внимания заслуживает обоснование применения цитиколина при когнитивных нарушениях в рамках постковидного синдрома [9]. В качестве главных аргументов в пользу его назначения у таких пациентов следует назвать:

- 1) позитивное влияние на основные компоненты когнитивного дефицита, развивающегося после перенесенного COVID-19 (оперативная память, внимание, ориентация и т. д.);

- 2) широкий спектр эффективности при когнитивных нарушениях различной степени тяжести, что позволяет применять цитиколин как у пациентов молодого и среднего возраста с легкой выраженной постковидной когнитивной дисфункцией, так и у лиц пожилого и старческого возраста с наличием предшествующей патологии когнитивной сферы (синдром УКР, деменция I–II стадий);

- 3) высокая степень безопасности, что приобретает особое значение после перенесенного COVID-19 при наличии полиморбидной симптоматики на фоне выраженного астенического синдрома, а также в условиях полипрагмазии, неизбежной у таких пациентов.

С точки зрения достижения комплайенса и расширения возможностей амбулаторного применения цитиколина особое внимание привлекают его пероральные формы. В этом аспекте, в частности, следует выделить новый отечественный препарат цитиколина **Тиколин** производства компании Микрохим, выпускаемый, кроме парентеральных форм, и в форме таблеток, содержащих 500 мг цитиколина. Тиколин выпускается в полном соответствии с требованиями GMP и одновременно является одним из наиболее доступных препаратов цитиколина на фармацевтическом рынке Украины.

При когнитивных нарушениях пациентам с постковидным синдромом рекомендуется прием Тиколина в дозе 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки курсом не менее 45 дней с последующей оценкой клинического состояния, эффективности и целесообразности продолжения терапии общим сроком до 3-х месяцев.

В заключение следует отметить, что несмотря на отсутствие на данном этапе прямых полномасштабных исследований эффективности различных нейропротекторов у пациентов после перенесенного COVID-19 в мировой клинической практике, необ-

ходимость своевременной и эффективной коррекции когнитивной дисфункции у таких пациентов остается крайне актуальной. Поэтому применение цитиколина (Тиколина) как оптимального инструмента нормализации когнитивного дефицита в настоящее время заслуживает особого внимания.

Дополнительная информация.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использоанной литературы

1. Бачинская Н. Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста / Н. Ю. Бачинская // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 555–562.
2. Бурчинський С. Г. Синдром помірних когнітивних розладів та шляхи його фармакологічної корекції / С. Г. Бурчинський // Укр. Мед. Часопис. – 2020. – № 5. – С. 54–58.
3. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19 / О. Ф. Громова, И. Ю. Торшин, В. А. Семенов [и др.] // Журн. Неврол. Психиат. – 2020. – Т. 120, № 11. – С. 11–21.
4. Кузнецова С. М. Влияние глиатилина на функциональное состояние мозга у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт / С. М. Кузнецова, Т. Ю. Романюк // Укр. Неврол. Журн. – 2013. – № 3. – С. 55–63.
5. Курушина О. В. Поражение центральной нервной системы при COVID-19 / О. В. Курушина, А. Е. Барулин // Журн. Неврол. Психиат. – 2021. – Т. 121, № 1. – С. 92–97.
6. Маньковский Н. Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений и старение / Н. Б. Маньковский, Н. Ю. Бачинская // Журн. Неврол. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 5–11.
7. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекоганн (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией / В. В. Машин, А. А. Белова, И. Р. Бахтогаримов [и др.] // Журн. Неврол. Психиат. – 2017. – Т. 117, № 8. – С. 39–43.
8. Мищенко Т. С. Сосудистая деменция / Т. С. Мищенко, В. Н. Мищенко // НейроNews. – 2011. – № 2/1. – С. 32–34.
9. Остроумова Т. М. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / Т. М. Остроумова, П. А. Черноусов, И. В. Кузнецов // Неврол., Нейропсихиат., Психосомат. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 126–130.
10. Ahmad I. The neurological manifestations of COVID-19: a review article / I. Ahmad, F. A. Rathore // Neurol. Sci. – 2020. – Vol. 41. – P. 1667–1671.
11. Alvarez-Sabin J. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke / J. Alvarez-Sabin, G. C. Roman // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. S40–S43.
12. Amalakanti S. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects / S. Amalakanti, K. V. R. Arepalli, J. P. Jitella // Virusdisease. – 2021. – Vol. 32. – P. 1–4.
13. Bridwell R. Neurological complications of COVID-19 / R. Bridwell, B. Long, M. Gottlieb // Amer. J. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 38. – P. 1543–1549.
14. Cheng Y. W. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution / Y. W. Cheng, T. F. Chen, M. J. Chiu // Neuropsychiat. Dis. Treat. – 2017. – Vol. 13. – P. 491–498.
15. Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings / A. Claiton // Neurochem. Res. Rev. – 2018. – Vol. 11. – P. 110–129.
16. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study / A. M. Controneo, A. Castagna, S. Punignano [et al.] // Clin. Invest. Aging. – 2013. – Vol. 8. – P. 131–137.
17. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 “long haulers” / E. L. Graham, J. L. Clark, Z. S. Orban [et al.] // Ann. Clin. Transl. Neurol. – 2021. – Vol. 8. – P. 1073–1085.
18. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients / J. Hellmuth, T. A. Barnett, B. M. Asken [et al.] // J. Neurovirol. – 2021. – Vol. 27. – P. 191–195.
19. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport / O. Hurtado, M. A. Moro, A. Cardenas [et al.] // Neurobiol. Dis. – 2005. – Vol. 18. – P. 336–345.
20. Ismail I. I. Association of Covid-19 pandemic and rate of cognitive decline in patients with dementia and mild cognitive impairment: a cross-sectional study / I. I. Ismail, W. A. Kamel, J. Y. Al-Hashet / Gerontol. Geriatr. Med. – 2021. – Vol. 23. – DOI: 10.1177/23337214211005223.
21. Miners S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term / S. Miners, P. G. Kehoe, S. Love // Alzheimers Res. Ther. – 2020. – Vol. 12. – DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w.
22. Saver J. L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair / J. L. Saver // Rev. Neurol. Dis. – 2008. – Vol. 5. – P. 167–177.
23. Secades J. J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use / J. J. Secades // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 24, Suppl. B. – P. 1–53.
24. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2006 update / J. J. Secades, J. L. Lorenzo // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 28, Suppl. B. – P. 1–56.
25. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? / M. Shanks, M. Kivipelto, R. Bullock [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – Vol. 25. – P. 2439–2446.
26. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 / M. S. Woo, J. Malsy, G. Pottgen [et al.] // Brain. Commun. – 2020. – Vol. 2. – DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205.
27. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients / H. Zhou, S. Lu, J. Chen [et al.] // J. Psychiat. Res. – 2020. – Vol. 129. – P. 98–102.

Резюме

Фармакотерапія когнітивної дисфункції після перенесеного COVID-19: критерії вибору препарату

С. Г. Бурчинський, Н. Ю. Бачинська

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

У статті розглянуті питання ролі когнітивних розладів як одного з провідних проявів неврологічних порушень у рамках постковідного синдрому. Особливу увагу приділено можливостям стратегії нейропротекції в лікуванні дисфункції когнітивної сфери. З цієї точки зору розглянуті клінічні можливості та переваги цитиколіну (Тіколіну) як основного інструмента реалізації стратегії мембранопротекції та активації холінергічної нейромедації. Детально проаналізовані механізми дії цитиколіну, його клінічна ефективність та безпечність застосування. Обґрунтована доцільність призначення Тіколіну пацієнтам із когнітивними порушеннями після перенесеного COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, когнітивні розлади, нейропротекція, цитиколін

Summary

Pharmacotherapy of cognitive dysfunction after the postponed COVID-19: drug selection criteria

S. G. Burchinsky, N. Yu. Bachinska

Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

In the present paper the questions concerning a role of cognitive disorders as one of the leading neurological disturbances within the framework of postcovid syndrome have been looked. A main attention paid to possibilities of strategy of neuroprotection in treatment of dysfunction of cognitive sphere. With this point of view clinical possibilities and advantages of citicoline (Ticoline) as a main instrument in realization of membranoprotection's strategy and activation of cholinergic neurotransmission have been looked. Mechanisms of action of citicoline, its clinical efficacy and safety have been analyzed in details. Expediency of prescribing of Ticoline in patients with cognitive impairments after the postponed COVID-19 has been grounded.

Key words: COVID-19, Cognitive impairments, Neuroprotection, Citicoline