

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В статье представлен современный взгляд на патогенез, способы диагностики и лечения расстройств когнитивной сферы при артериальной гипертензии. Дана характеристика препаратов лекарственной группы предшественников холина – холина альфосцерата. Обсуждаются вопросы назначения этой лекарственной группы пациентам, страдающим гипертонической энцефалопатией. Рассмотрены результаты клинических исследований эффективности и безопасности отечественного холина альфосцерата под торговым названием Церепро®.

Ключевые слова:

*когнитивные расстройства
гипертоническая энцефалопатия
холина альфосцерат*

В настоящее время не вызывает сомнений факт признания артериальной гипертензии (АГ) важнейшей причиной цереброваскулярной патологии и связь с ней когнитивного дефицита [3, 4, 19]. В проспективном 5-летнем исследовании влияния артериальной гипертензии на когнитивную сферу, опубликованном в журнале *Lancet* в 1996 г., была убедительно показана прямая зависимость между артериальной гипертензией и снижением когнитивных функций вплоть до развития деменции. По результатам этого исследования оказалось, что исходно высокое систолическое артериальное давление (САД) ассоциировалось с тяжелыми когнитивными расстройствами, а повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития деменции на 7–16%.

Другие многоцентровые клинические исследования (*Systolic Hypertension in Europe trials, PROGRESS, LIFE, SCOPE, MOSES*) также продемонстрировали результаты, свидетельствующие о том, что АГ является значимым фактором риска развития и прогрессирования когнитивных расстройств. Согласно данным статистики, стойкому повышению артериального давления (АД) подвержены более 1 млрд людей в мире [19, 20]. В Европе АГ наблюдается у 44% взрослого населения, в США и Канаде – у 28%. В Российской Федерации этот показатель варьирует от 40 до 52% [5, 8, 11, 12].

Повышение АД, особенно систолического, вызывает развитие микроангиопатии с явлениями липогиалиноза, в результате чего появляется гипоперфузия и нарушение связей между лобными отделами головного мозга и подкорковыми структурами. Возникает дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), определяемая как хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся многоочаговым и/или диффузным ишемическим поражением головного мозга с постепенным развитием комплекса неврологических и когнитивных расстройств (КР). ДЭ сопровождается широким спектром изменений в головном мозге, наиболее важными из которых являются: диффузное поражение белого веще-

ства (лейкоэнцефалопатия); множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга; микроинфаркты; микрогеморрагии; атрофия коры больших полушарий. В основе указанных изменений лежит ишемический процесс и дегенеративные изменения мозговой ткани по типу апоптоза [2, 11, 14, 27].

Уже на ранней стадии ДЭ страдает функция нейрона-скульярных единиц, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Нарушается взаимодействие между нейронами, астроцитами, эндотелиоцитами, перицитами и гладкомышечными клетками стенок сосудов, вследствие чего блокируется феномен функциональной гиперемии – не происходит увеличение перфузии активированного участка мозга. Этот процесс опосредуется рядом вазоактивных ионов (калия и кальция), метаболическими факторами (оксидом углерода, оксидом азота, лактатом, аденозином), нейромедиаторами (глутаматом, дофамином, ацетилхолином) [31, 32]. В результате изменений цереброваскулярной реактивности снижается резерв вазодилатации пиального русла, что приводит к ишемии в концевых зонах кровоснабжения пенетрирующих артерий или водораздельных зонах на границах двух смежных сосудистых бассейнов при гипотензивных эпизодах. В глубоких слоях белого вещества полушарий развиваются «неполные инфаркты», характеризующиеся демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов и аксональной дисфункцией. Кроме того, в белом веществе обнаруживают множественные мелкие инфаркты и кисты, расширение периваскулярных пространств (лейкоареоз), периваскулярный отек, глиоз. В развитии этих изменений важную роль играет нарушение гематоэнцефалического барьера на уровне мелких, что приводит к вазогенному отеку мозга, транссудации плазменных белков, активации микроглии и развитию воспалительных процессов. Поражение мелких мозговых сосудов может быть также сопряжено с нарушением клиренса амилоидного белка, его накоплением, что приводит к смешанной патологии – сочетанию ДЭ и альцгеймеровских изменений в мозге [5, 8, 9, 14, 15].

Дополнительными факторами повреждения мозга при АГ являются: изменение реологических параметров крови, нарушение венозного оттока из полости черепа, апноэ во сне, вызывающее гипоксемию, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет и метаболический синдром. В результате снижения эластичности стенок боко-

вых желудочков возможны вторичные ликвородинамические нарушения, приводящие к гидроцефалии [8, 9].

При ДЭ возможно сочетание поражения магистральных артерий атеросклеротическим процессом и мелких мозговых артерий в результате АГ. В этих случаях соответственно при нейровизуализации или патоморфологическом исследовании выявляется комбинация различных типов поражений.

Описаны следующие варианты нейровизуализационных изменений при ДЭ (О.С. Левин, 2006). Согласно полученным данным, I стадия ДЭ характеризуется: 1) лейкоареозом – тип перивентрикулярный и/или пунктирный субкортикальный, шириной менее 10 мм; 2) лакунами – числом от 2 до 5; 3) территориальными инфарктами – числом до 1, площадью не более 1/8 полушарий, диаметром до 10 мм; 4) атрофией головного мозга – +/- При II стадии ДЭ выявляются: 1) лейкоареоз – тип пятнистый, частично сливающийся субкортикальный, шириной более 10 мм; 2) лакуны – числом от 3 до 5; 3) территориальные инфаркты – числом от 2 до 3, площадь не более 1/4 полушарий, диаметр до 25 мм; 4) атрофия головного мозга – +/++. При III стадии ДЭ определяются: 1) лейкоареоз – тип сливающийся субкортикальный, шириной более 20 мм; 2) лакуны – числом более 5; 3) территориальные инфаркты – более 3, площадью не менее 1/4 полушарий, диаметром более 25 мм; 4) атрофия головного мозга – ++/+++.

Клиническая картина ДЭ складывается из нейропсихологических нарушений, прежде всего расстройства когнитивной сферы, и нарушений двигательных функций – т. н. синдрома лобной дисбазии (апраксия ходьбы), проявления которого напоминают походку лыжника. Клинические неврологические синдромы ДЭ включают: вестибулярный, атактический, пирамидный, амиостатический, псевдобульбарный синдромы, а также постуральную неустойчивость, тазовые расстройства по типу императивности мочеиспускания и недержания мочи, пароксизмальные нарушения (дроп-атаки, синкопы, эпилептиформная пароксизмальная активность), синдром глобальной амнезии), аффективные расстройства.

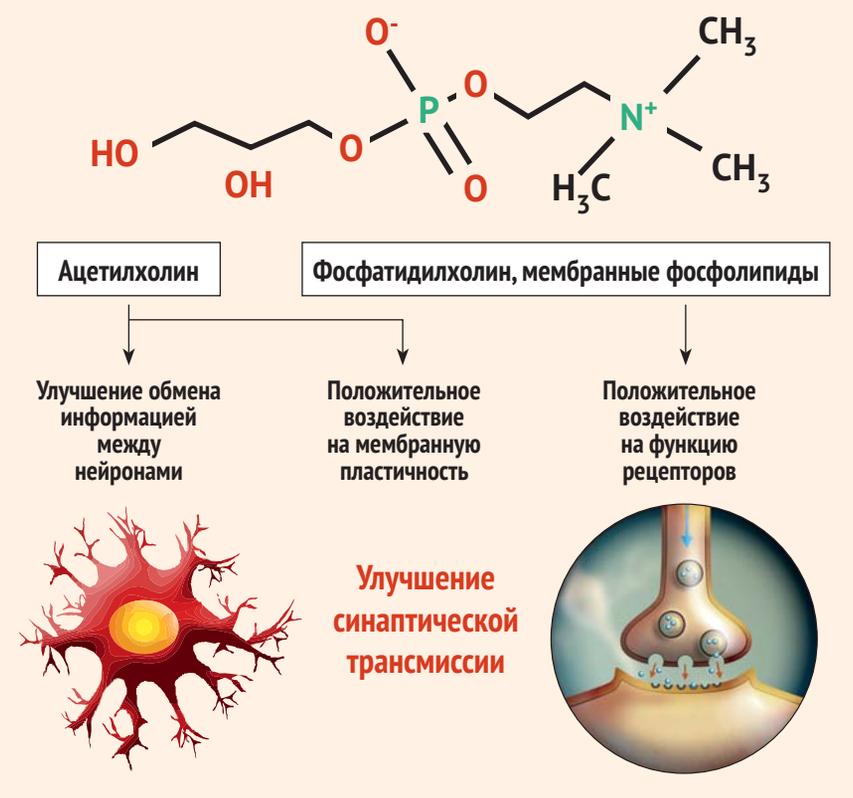
При дисциркуляторной энцефалопатии возможно сочетание поражения магистральных артерий атеросклеротическим процессом и мелких мозговых артерий в результате артериальной гипертензии

Когнитивные или познавательные функции являются наиболее сложно организованными функциями головного мозга, в которых участвуют различные отделы головного мозга и многие нейротрансмиттерные системы: холинергическая, норадренергическая, дофаминергическая, глутаматергическая. К когнитивным функциям (КФ) относятся: восприятие информации, ее анализ и обработку (гнозис), внимание, хранение информации (память), интеллект (мышление), передача информации (речь), осуществление двигательных навыков (пракис).

По степени тяжести нарушений выделяют легкие, умеренные и выраженные КР [14, 15, 21]. Легкие КР проявляются незначительным снижением оперативной памяти, нарушением концентрации внимания, утомляемостью при выполнении тестов, что нередко оценивается как астенический синдром у пациентов с «мягкой» гипертензией, когда АД не превышает 160/100 мм рт. ст. Такие пациенты хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учета времени выполнения.

Согласно МКБ-10 умеренные когнитивные расстройства (УКР) имеются, если пациенты жалуются на снижение памяти, внимания или способности к обучению, на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы, причем указанные изменения в когнитивной сфере не вызывают деменцию, не связаны с делирием и возникают на фоне органической природы. J. Touchon, R. Petersen (2005) уточняют, что для постановки диагноза УКР предпочтительнее получить информацию об имеющихся нарушениях от ближайшего окружения пациента и подтвердить с помощью нейропсихологических тестов (снижение результатов нейропсихологических тестов не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от среднестатистической возрастной нормы). При этом не должно наблюдаться нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, однако могут быть трудности в сложных видах деятельности. Результаты краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) составляют не менее 24 баллов. Для УКР сосудистого генеза наиболее характерны изменения в когнитивной сфере, которые О.С. Левин и Л.В. Голубева называют дисрегуляторным (лобным) типом с вторичным снижением памяти и дефектом воспроизведения, но сохранным узнаванием и опосредованным запоминанием. Кроме того, для УКР при сосудистых заболеваниях типично снижение речевой активности, особенно уменьшение числа фонетически опосредованных ассоциаций (тест на фонетическую речевую активность). В основе регуляторного дефекта лежат нарушения инициации, планирования, поэтапной реализации ментальных действий, переключаемости и контроля за достижением запланированного результата. В основе развития данного типа когнитивного дефицита лежит нарушение функции фронто-стриарных кругов. Когнитивный дефицит данного типа часто сопровождается депрессией, в основе которой лежит разобщение между подкорковыми, лимбическими структурами и лобной корой. У пациентов с регуляторным дефицитом нарушается выполнение даже тех нейропсихологических тестов, в которых не вводилось ограничение времени. При выраженных или тяжелых КР возникают грубые нарушения нескольких когнитивных функций. Выявляются нарушения памяти, внимания, мышления, пространственной ориентации, затруднение в общении, изменяется личность больного, возникает профессиональная и социальная дезадаптация. Постепенно развивается деменция, зависимость от окружающих. Для деменции, наряду с выраженными нейродинамическими и регуляторными нарушениями, появляются КР, проявляющиеся в тестах на память, речь, пракис, мышление. При выполнении ней-

Рисунок 1. Механизм действия холина альфосцерата



протоколы оказания неотложной догоспитальной помощи при острых церебральных катастрофах.

Высвобождение холина из активного вещества происходит в головном мозге, в последующем альфосцерат биотрансформируется до глицерофосфата, который является предшественником фосфолипидов (рис. 1). После приема внутрь абсорбция холина альфосцерата составляет 88%.

Принципиально важным является то, что он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается преимущественно в головном мозге, при этом концентрация достигает 45% от уровня в плазме крови, легких и печени. 85% выводится легкими в виде диоксида углерода, остальное количество (15%) – почками и через кишечник [1, 10, 18, 20, 22].

Показаниями для назначения холина альфосцерата являются острый период черепно-мозговой травмы преимущественно со стволовыми поражениями (в т. ч. при нарушении сознания, коматозном состоянии); нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (острый и

ропсихологических тестов «подсказки» больным не помогают. При прогрессировании ДЭ до степени деменции происходит «кортикализация» когнитивного дефекта, в основе которого лежит распространение патологического процесса за счет развития корковых микроинфарктов, вторичной церебральной атрофии и присоединения альцгеймеровских изменений [7, 12].

С целью улучшения когнитивных функций на практике применяют большое количество лекарственных препаратов с различным механизмом действия. Наиболее эффективными в контролируемых исследованиях оказались препараты, действующие на нейромедиаторные системы: холинергическую, норадренергическую, дофаминергическую, глутаматергическую [28, 30]. В ряде исследований отчетливо продемонстрировано существенное улучшение когнитивных функций при применении средств, усиливающих активность холинергических структур, в частности ингибиторов холинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил), а также предшественников ацетилхолина (цитиколина, холина альфосцерата), которые можно применять отдельно или в комбинации с другими препаратами [13, 29].

Предшественники холина – вещества, которые в организме превращаются в холин и осуществляют синтез фосфолипидов клеточных мембран и нейромедиаторов ацетилхолина и дофамина. Холина альфосцерат относится к ноотропным средствам с холиномиметическим центральным действием. Это холинергический препарат, который более 10 лет применяется в России, включен в

восстановительный период) и геморрагическому типу (восстановительный период); дегенеративные и инволюционные психоорганические синдромы и последствия цереброваскулярной недостаточности, такие как первичные и вторичные нарушения мнестических функций, характеризующиеся нарушениями памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации, инициативности и способности к концентрации внимания; изменения в эмоциональной и поведенческой сфере: эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса; старческая псевдомеланхолия; мультиинфарктная деменция [16, 24–26].

Режим дозирования: капсулы принимают внутрь до приема пищи; раствор вводят в/м или в/в капельно. При острых состояниях вводят в/м в дозе 1 г (1 ампула) в сутки или в/в – от 1 г до 3 г в сутки. Продолжительность лечения составляет 10 дней, но при необходимости лечение можно продолжать до появления положительной динамики и возможности перейти на прием капсул.

При хронической цереброваскулярной недостаточности, изменениях в эмоциональной и поведенческой сфере и мультиинфарктной деменции препарат назначают внутрь по 400 мг (1 капсула) 3 раза в сутки продолжительностью 3–6 мес. Побочное действие: возможна тошнота как следствие дофаминергической активации, аллергические реакции. Как правило, препарат хорошо переносится даже при длительном применении. Противопоказания к применению: повышенная чувствительность к компонентам препарата, при беременности и

в период лактации (грудного вскармливания). Холина альфосцерат не влияет на способность пациента заниматься потенциально опасными видами деятельности. При передозировке отмечается тошнота, которая купируется при снижении дозы препарата. Лекарственное взаимодействие холина альфосцерата не установлено.

В 1992 г. Abbati показал, что холина альфосцерат трансформируется в свободный холин, а Imperato et al. чуть ранее (1990 г.) установили повышение уровней ацетилхолина в гиппокампе и стриатуме при введении животным препарата в кровь. Холина альфосцерат увеличивает плотность M1-холинорецепторов в гиппокампе, снижает возрастные потери волокон Пуркинье в мозжечке (Ricci, 1992), высвобождает гормон роста (Casanueva et al., 1983), увеличивает концентрацию фосфатидилхолина (Fallbrook et al, 1999), повышает нейропластичность (Muccioli et al., 1996), предотвращает апоптоз и некроз.

Холина альфосцерат в целом изучался в 14 клинических исследованиях с участием 4 054 пациентов при деменции нейродегенеративного и сосудистого генеза и продемонстрировал положительное влияние на когнитивные функции [23, 24]. Аналогичные результаты получены в многоцентровом открытом исследовании в Италии, в котором 2 044 пациента, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, получали в течение первого месяца инъекции холина альфосцерата, а далее в течение 5 мес. – препарат внутрь [18]. Согласно шкале Global Deterioration Scale (Шкала общего ухудшения состояния), 71% пациентов соответствовали критериям «отсутствия когнитивного ухудшения». Статистически значимое улучшение было получено и при оценке по всем другим тестам. В исследовании также была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

В настоящее время в Европе проходит двойное слепое многоцентровое клиническое исследование ASCOMALVA (Amenta F. et al, 2012), в котором предметом изучения является эффективность комбинированного применения ингибитора холинэстеразы донепезила и

холинергического предшественника холина альфосцерата у пациентов с ишемическим поражением головного мозга и болезнью Альцгеймера. Пациенты основной группы принимали донепезил 10 мг/сут и холина альфосцерат 1 200 мг/сут, пациенты контрольной группы получали только донепезил. По предварительным результатам двух лет терапии были сделаны следующие выводы: восстановление холинергических связей играет важную роль в реабилитации пациентов с когнитивными нарушениями. Доказано положительное влияние холина альфосцерата на неврологический дефицит после инсульта у пациентов с исходным когнитивным дефицитом [17].

Наиболее изученным среди холина альфосцератов российского производства является препарат под названием Церепро® фирмы «Верофарм» (Россия), который показал высокую эффективность при лечении хронической ишемии головного мозга и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Кроме того, Церепро® оказался единственным российским дженериком Глиатилина (Italfarmaco, Италия), доказавшим био- и терапевтическую эквивалентность в рандомизированном перекрестном исследовании (Т. Саватеева, П. Якуцени, И. Лукьянова, В. Афанасьев, 2011).

В работах Е. Костенко и Л. Петровой [6], а также Н. Бойко, Т. Батышевой, Л. Багирь, Е. Костенко и др. [1] получены доказательства того, что Церепро® улучшает когнитивные и двигательные функции у больных с хронической ишемией головного мозга в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения препарата Церепро® у больных с ишемическим полушарным инсультом в остром периоде также была отмечена достоверная положительная динамика показателей когнитивной сферы и благоприятный профиль безопасности. На первом этапе терапии первые 10 дней пациенты получали Церепро® в дозе 2 000 мг внутривенно капель-



Церебропротектор
с мультифакторным
механизмом действия

Новая симфония
для уставших клеток

veropharm
Церепро®

Холина альфосцерат 400 мг, № 14, № 28 (капсулы)
Холина альфосцерат 250 мг/мл, 4 мл, № 3, № 5 (ампулы)

- Механизм действия обусловлен холином и глицерофосфатом¹
- Улучшает синаптическую передачу и нейротрансмиссию¹
- Восстанавливает когнитивные и двигательные функции^{2,3,4}



¹Инструкция по препарату Церепро®

²Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое клиническое исследование по определению эффективности и безопасности применения препарата Церепро (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) у больных с ишемическим каротидным инсультом в остром периоде. Фарматека. 2011;9:60-66

³Костенко Е.В., Петрова Л.В. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;3:24-32

⁴Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В. и др. Опыт применения препарата Церепро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;10:34-40

но медленно один раз в сутки в разведении с 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или плацебо – по 8 мл (2 ампулы) имитирующего раствора внутривенно капельно медленно один раз в сутки в разведении с 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Второй этап состоял из введения Церепро® по 1 000 мг (4 мл 1 ампула) внутримышечно один раз в сутки или плацебо – по 4 мл (1 ампула) имитирующего раствора внутримышечно один раз в сутки также 10 дней. Эффективность препарата выражалась в более значимом (по сравнению с плацебо-терапией) позитивном влиянии на регресс таких неврологических расстройств, как гемианопсия, парез, атаксия и афазия; благоприятной динамике функционального исхода, оцениваемого по индексу Бартел, благоприятном влиянии на степень инвалидизации по шкале Рэнкина; положительном влиянии на такие составляющие соматического статуса пациентов, как параметры артериального давления, частоту сердечных сокращений и сердечный ритм. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о нейропротективных свойствах Церепро® и рекомендовать препарат в каче-

стве нейропротектора для терапии острого ишемического инсульта [Л. Стаховская, С. Румянцова, Е. Силина, Г. Бельская, Ж. Чефранова, Л. Новикова, Д. Попов, 2011].

В ряде исследований продемонстрирована эффективность Церепро® в комплексной реабилитации пациентов с посттравматической энцефалопатией в амбулаторных условиях (Е. Костенко, Л. Петрова, П. Ганжула, А. Исмаилов, 2013), а также при лечении легкой и среднетяжелой черепно-мозговой травмы с цефалгическим, диссомническим, умеренным тревожным и/или депрессивным синдромами, а также начальными нарушениями в когнитивной сфере (Даминов В.Д., Германович В.В., 2007).

Таким образом, исходя из особенностей патогенеза мозговой дисфункции при артериальной гипертензии, предшественники холина становятся препаратами выбора для метаболической защиты и устранения дефицита ацетилхолина, лежащего в основе когнитивных нарушений. С учетом изученности и достаточной доказательной базы эффективности и безопасности для лечения этой категории пациентов наилучшим среди холинов отечественного производства является Церепро®.



ЛИТЕРАТУРА

- Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В. и др. Опыт применения препарата Церепро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*, 2007, 10: 34–40.
- Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. С. 85.
- Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей». Н.Н. Яхно, Д.Р. Штудман М., 2003. С. 231–302.
- Захаров В.В. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, 2: 14–19.
- Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. 2014.
- Костенко Е.В., Петрова Л.В. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хронически прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*, 2012, 3: 24–302.
- Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: «Достижения в нейрогерiatrics». Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: изд-во ММА, 1995. С. 189–231.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: 2010 г.
- Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции, 2-е издание. М.: 2011 г.
- Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии, 6-е издание, М.: 2012 г.
- Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и соавт. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*, 2000. 6: 11–15.
- Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*, 2007, 12. 5: 45–50.
- Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Комбинированная терапия ишемического инсульта холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом. *Фарматека*, 2013, 9: 79–83.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*, 2006. 11. Приложение 1: 4–12.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *Русский медицинский журнал*, 2002, 10, 12–13: 539–542.
- Яхно Н.Н. и др. Деменции: руководство для врачей. МЕДпресс-информ, 2010, 264 с.
- Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J. Neurol. Sci.*, 2012, 322: 96–101.
- Barbagallo Sangiorgi G, Barbagallo M, Giordano M et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann. NY Acad Sci.*, 1994, 717: 253–269.
- Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin. Geriatr. Med.*, 2014, 30. 3: 421–442.
- Mandat T, Wilk A, Manowicz R et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2003, 37, 6: 1231–1238.
- Moore A, Patterson C, Lee L et al. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians. *Can. Fam. Physician.*, 2014, 60, 5: 433–438.
- Pariante A, Sanctussy DJ, Miremont-Salame G et al. Factors associated with serious adverse reactions to cholinesterase inhibitors: a study of spontaneous reporting. *CNS Drugs*, 2010, 24, 1: 55–63.
- Parnetti L, Abate G, Bartorelli L et al. Multicentre study of l-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs. ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. *Drugs Aging*, 1993, 3: 159–164.
- Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J. Neurol. Sci.*, 2007, 257: 264–269.
- Press D, Alexander M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. In: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/cholinesterase-inhibitors-in-the-treatment-of-dementia>. 2013.
- Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. NIH State-of-the-Science Conference April 26–28, 2010. Bethesda, Maryland Final Panel Statement.
- Ramanan VK, Saykin AJ. Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. *Am. J. Neurodegener. Dis.*, 2013, 2, 3: 145–175.
- Robinson D, Keating G. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, 2006, 66, 11: 1515–1534.
- Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012. 9. CD009132.
- Scapicchio PL. Revisiting choline alfoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int. J. Neurosci.*, 2013, 123, 7: 444–449.
- Tayebati SK, Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, 51, 3: 513–521.
- Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glyceryl-phosphorylcholine) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr. Alzheimer Res.*, 2013, 10, 10: 1070–1079.