

Фармакотерапия когнитивных нарушений различного генеза: современное состояние и перспективные направления | Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. | «РМЖ» №22 от 15.10.2014

Регулярные выпуски «РМЖ» №22 от 15.10.2014 стр. 1613

Рубрика: [Неврология](#) [Психиатрия](#)

Авторы: [Ушкалова Е.А.](#) [Ушкалова А.В.](#)

Когнитивные расстройства являются самыми распространенными неврологическими симптомами, т. к. практически любое заболевание с вовлечением ЦНС сопровождается их развитием [1].

Причины когнитивных расстройств

Причинами когнитивных расстройств могут быть нейродегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, токсические и дисметаболические энцефалопатии, нейроинфекции и другие патологии (табл. 1). Во многих случаях в основе деменции лежат два и более состояния, наиболее часто – сочетание болезни Альцгеймера (БА) с другой патологией головного мозга [2].

Наблюдающийся в последние десятилетия рост распространенности когнитивных расстройств обусловлен в первую очередь постарением населения [1, 4]. Наиболее распространенным типом деменции у пожилых людей является БА, далее следует деменция с тельцами Леви [5, 6]. «Чистая» сосудистая деменция встречается редко, однако сосудистые заболевания головного мозга, включая субклинические поражения, «немой» инфаркт мозга и клинически явный инсульт, являются важными независимыми факторами, вносящими существенный вклад в ухудшение когнитивной функции у пациентов с другими заболеваниями [2].

Риск развития когнитивных расстройств повышается при ряде соматических патологий, в т. ч. сердечно-сосудистых, сахарном диабете и метаболическом синдроме, дисфункциях щитовидной железы, выраженном поражении функции печени и почек, гиперхолестеринемии и гипергомоцистеинемии, дефиците витаминов группы В, синдроме обструктивного апноэ сна, хроническом обструктивном заболевании легких, анемии и ряде других [5].

Лечение когнитивных расстройств

Лечение когнитивных расстройств, в тех случаях, когда это возможно, в первую очередь должно быть направлено на устранение основной причины. Например, при нейроинфекциях главная роль принадлежит этиотропной терапии, направленной на эрадикацию возбудителя, при артериальной гипертензии – антигипертензивным препаратам, при хронической сосудистой мозговой недостаточности – препаратам, улучшающим микроциркуляцию, при болезни Паркинсона – низким (до 500 мг) дозам леводопы и т. д. [2, 3]. При наличии нескольких патологий лечение должно быть прежде всего направлено на устранение факторов, вносящих наибольший вклад в развитие деменции [2].

Болезнь-модифицирующих препаратов при нейродегенеративных заболеваниях в настоящее время не существует, поэтому в этих случаях проводится симптоматическое и поддерживающее лечение. Среди препаратов для симптоматической терапии наиболее хорошо изучены ингибиторы холинэстеразы (иХЭ) (антихолинэстеразные средства) и мемантин.

Ингибиторы холинэстеразы

Основанием для применения иХЭ послужила «холинергическая гипотеза», согласно которой важным фактором, способствующим снижению когнитивных функций в пожилом возрасте и при БА, является дефицит ацетилхолина в ЦНС, а восстановление его запасов приводит к улучшению когнитивных функций [7]. Эта гипотеза получила подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях.

иХЭ рекомендуют преимущественно пациентам с БА легкой/умеренной степени тяжести. Однако при легких когнитивных расстройствах применение иХЭ, по данным метаанализа, ассоциируется с минимальной пользой, которую следует сопоставлять с риском развития побочных эффектов, особенно желудочно-кишечных [8]. В некоторых странах их применение также одобрено при тяжелой деменции, однако эффективность иХЭ у этих больных подвергается сомнению [5].

Препараты данной группы также улучшают когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви, что подтверждается результатами недавно опубликованного метаанализа 10 РКИ [9]. При деменции с тельцами Леви они также способствуют улучшению поведенческих симптомов [10].

Доказательные данные об эффективности иХЭ при сосудистой деменции ограничены и противоречивы [11, 12]. В последних канадских рекомендациях, опубликованных в 2014 г., препараты этой группы рекомендованы для лечения деменции с сосудистым компонентом (наиболее распространенным типом деменции смешанного патогенеза), но не «чистой» сосудистой деменции [2]. Убедительных доказательств эффективности иХЭ при ЛВД не получено, более того, есть данные, что они могут ухудшать у этих пациентов поведенческие симптомы [13]. Также нет доказательств эффективности иХЭ при других нейрокогнитивных расстройствах.

Данные о влиянии иХЭ на отдаленные исходы, такие как замедление нарушений повседневного функционирования и удлинение срока до помещения в специализированные учреждения по уходу, противоречивы [14].

иХЭ достаточно часто вызывают побочные эффекты, в частности нежелательные симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита, снижение веса) наблюдаются примерно у 10–15% пациентов [3]. Серьезные нежелательные реакции, наиболее часто со стороны ЦНС и ЖКТ, а также сердечные аритмии преимущественно развиваются у больных старческого возраста, а также получающих сопутствующую терапию антипсихотиками первого и второго поколения, антигипертензивными лекарственными средствами и препаратами, влияющими на ЖКТ и обмен веществ [15]. Применение иХЭ ограничивает ряд абсолютных и относительных противопоказаний, в их числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, почечная и печеночная недостаточность, синдром слабости синусового узла, брадикардия, бронхиальная астма и эпилепсия [3].

Мемантин

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA(N-метил-D-аспартат)-рецепторов.

Предполагают, что он оказывает нейропротективное действие в отношении эксайтотоксичности в коре больших полушарий и гиппокампе, обусловленной избыточным выбросом глутамата в синаптическую щель [16].

Эффективность мемантина показана у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, но не при других формах деменции [17]. Помимо влияния на когнитивные функции мемантин вызывает небольшое снижение ажитации у больных с деменцией [18].

У пациентов с деменцией с тельцами Леви и когнитивными нарушениями, ассоциированными с болезнью Паркинсона, мемантин вызывал небольшое улучшение общего состояния (по шкале CGI), но не влиял на когнитивные функции [9].

Есть сообщения об ухудшении симптомов бреда и галлюцинаций при применении мемантина у пациентов с деменцией с тельцами Леви [5].

При легкой и умеренной сосудистой деменции он оказывал небольшой и клинически не значимый эффект [18].

Данные исследований мемантина при ЛВД противоречивы [19].

Достоинством мемантина является его хорошая переносимость [5].

Другие препараты

В систематических обзорах и метаанализах не удалось получить доказательств эффективности при каких-либо деменциях пирацетама [20], мелатонина [21] и витаминов [22–24]. Также не доказана способность статинов, заместительной гормональной терапии и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) предотвращать ухудшение когнитивных функций [25]. Более того, в 2012 г. на основании спонтанных сообщений о побочных реакциях FDA (США) внесло в инструкции по применению статинов предостережение о возможном нарушении когнитивных функций при их использовании [26]. В целенаправленном систематическом обзоре не удалось ни подтвердить, ни опровергнуть это предостережение, особенно в отношении высоких доз препаратов [27]. Аналогичные данные имеются для НПВП (рофекоксиба, целекоксиба и напроксена) и эквин-эстрогена [25].

Таким образом, выбор препаратов, улучшающих когнитивные функции, остается крайне ограниченным. Кроме того, эффективность иХЭ и мемантина умеренная, и они позволяют задерживать прогрессирование когнитивных нарушений в среднем лишь на несколько месяцев. При неэффективности монотерапии часто рекомендуют комбинировать иХЭ и мемантин. Эта комбинация представляется безопасной и рациональной, поскольку ее ингредиенты имеют разные механизмы действия, однако доказательных данных для того, чтобы поддержать или отвергнуть ее применение, на сегодняшний день недостаточно [2].

Поиск эффективных препаратов для лечения когнитивных расстройств продолжается, в настоящее время клинические исследования проходят 70 новых препаратов, предназначенных для лечения БА [28]. Внимание исследователей привлекают и «старые» средства, оказывающие благоприятное влияние на когнитивные функции. К их числу относится холина альфосцерат (ХАФ) [29, 30].

Холина альфосцерат и его комбинации с другими препаратами

ХАФ является предшественником ацетилхолина. Он легко проходит через гематоэнцефалический барьер и в головном мозге расщепляется на холин и глицерофосфат [30]. Холин является субстратом для синтеза нейромедиатора ацетилхолина, некоторых сигнальных молекул и липидов, включая необходимые компоненты клеточных мембран (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин), а также донатором метильных групп, необходимых для процессов метилирования ДНК и ресинтеза метионина [31]. Глицерофосфат – предшественник фосфатидилхолина – одного из главных фосфолипидов клеточных мембран, при повреждении которых в результате ишемических

процессов в головном мозге образуются высокотоксичные свободные радикалы. Фосфатидилхолин восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность.

В экспериментах на животных показано, что ХАФ усиливает выделение ацетилхолина в гиппокампе, улучшает память и обучение, оказывает протективный эффект в отношении микроанатомии головного мозга при экспериментальной модели сосудистой деменции, снижает структурные изменения в головном мозге, обусловленные старением, в т. ч. отвечающие за память и обучение [30–32].

ХАФ изучался в 14 клинических исследованиях с участием 4054 пациентов при деменции нейродегенеративного и сосудистого генеза (табл. 2) и продемонстрировал благоприятное влияние на ориентацию, внимание, память, речь и настроение [32]. В трех из них (n=2484) показана способность ХАФ улучшать функциональное восстановление у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА)[32].

Аналогичные результаты получены в многоцентровом открытом исследовании в Италии, в котором 2044 пациента, недавно перенесших инсульт или ТИА, получали в течение первого месяца инъекции ХАФ, а далее в течение 5 мес. – препарат внутрь [33]. К концу исследования в соответствии с оценкой по 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 прекрасная переносимость препарата.

Сходные данные были получены и в исследованиях отечественных ученых с применением препарата Церетон (ХАФ) [34–37]. В одном из них с участием 95 пациентов с ишемическим каротидным инсультом показана не только клиническая, но и затратная эффективность Церетона по сравнению со стандартной терапией [37].

При когнитивных расстройствах, ассоциированных с болезнью Паркинсона, Церетон достоверно превосходил по эффективности пирацетам [38]. Кроме того, в отличие от пирацетама, применение которого ассоциировалось с тенденцией к увеличению выраженности психотических нарушений, введение ХАФ сопровождалось уменьшением некоторых поведенческих симптомов, прежде всего апатии, а также с достоверным улучшением качества жизни больных. Улучшение настроения пациентов и устранение эмоциональной лабильности, наряду с улучшением соматического состояния, под влиянием ХАФ у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза также отмечено и в других исследованиях [29, 30].

Включение ХАФ на ранних этапах в состав комплексной терапии приводило к улучшению исходов у пациентов (n=23) с черепно-мозговой травмой [39].

Преимуществом ХАФ перед иХЭ является его безопасность и хорошая переносимость, в т. ч. больными с брадикардией, бронхиальной астмой и другими сопутствующими соматическими заболеваниями, являющимися противопоказанием к применению иХЭ [30, 40]. Хорошая переносимость и благоприятное влияние на соматические симптомы позволили экспертам рассматривать ХАФ в качестве препарата выбора у больных с деменцией различного генеза и степени тяжести старше 85 лет. Препарат показывает коррекцию легких и умеренных когнитивных расстройств, в т. ч. при наличии сосудистой коморбидности и других сопутствующих заболеваниях [30, 32].

Для повышения эффективности терапии когнитивных нарушений ХАФ можно комбинировать с препаратами других групп. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ ASCOMALVA (Effect of association between a cholinesterase inhibitor and GPC on cognitive deficits in Alzheimer's disease associated with cerebrovascular injury), участниками которого были пациенты с БА и сопутствующим ишемическим поражением церебральных сосудов, показано, что комбинация ХАФ с иХЭ донепезилом превосходит монотерапию донепезилом по большинству тестов и хорошо переносится больными [41]. В нескольких российских исследованиях были получены хорошие результаты при применении комбинации ХАФ с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) у больных с нарушениями мозгового кровообращения [42–47].

ЭМГПС – отечественный препарат из группы производных 3-оксипиридинов, обладающий комплексным механизмом действия, позволяющим ему реализовывать свои эффекты на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом, и оказывать благоприятное влияние не только на ЦНС, но и на периферические органы и ткани [45]. Препарат способен ингибировать процессы свободно-радикального окисления и подавлять окислительный стресс, который рассматривается в качестве одного из наиболее значимых факторов патогенеза нейродегенеративных заболеваний, в т. ч. БА и других видов деменции, болезни Паркинсона, эпилепсии, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза. ЭМГПС корректирует нарушенные при старении процессы обучения и памяти, способствует улучшению процессов сохранения и воспроизведения информации, снижает уровни маркеров старения (липофусцина, малонового альдегида, холестерина) в головном мозге и крови, уменьшает проявления неврологического дефицита и восстанавливает эмоциональный и вегетативный статус пациентов пожилого возраста [46].

Кроме того, он оказывает благоприятные эффекты на сердечно-сосудистую и свертывающую систему крови: препятствует активации перекисного окисления липидов, снижает гиперлипидемию и содержание атерогенных липопротеидов и триглицеридов, повышает уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови, тормозит локальные сосудистые механизмы атерогенеза и уменьшает риск развития патологических изменений в сосудистой стенке. Одновременно ЭМГПС улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови путем угнетения образования тромбоксана А и усиления продукции простациклина [46].

Вышеперечисленные свойства позволяют рассматривать ЭМГПС в качестве препарата для базовой терапии цереброваскулярных заболеваний. Его эффективность продемонстрирована при применении в качестве терапевтического и профилактического средства при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [47].

Механизмы действия и фармакологические свойства ХАФ и ЭМГПС дополняют друг друга с точки зрения влияния как на когнитивные функции, так и на соматические симптомы. Комплексное применение ХАФ и ЭМГПС позволяет обеспечить процессы нейропротекции и нейропластичности клеток мозга необходимой энергией, а синергизм между компонентами комбинации, обусловленный их действием на разные этапы патогенеза, способствует усилению терапевтического эффекта и сокращению длительности лечения, что подтверждается результатами клинических исследований данной комбинации.

Так, синергидный эффект между компонентами комбинации был продемонстрирован при применении Церетона (ХАФ) и Нейрокса (ЭМГПС) в исследовании с участием 49 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет с впервые диагностированным ишемическим инсультом и повторным нарушением мозгового кровообращения, большинство из которых страдали артериальной гипертензией, сердечными аритмиями и нарушениями обмена глюкозы [42]. Церетон вводили внутривенно в суточной дозе 1000 мг; Нейрокс – внутривенно капельно (250 мг/5,0 мл в 250 мл физраствора). Длительность лечения составила 14 дней, период наблюдения – 30 дней. Применение комбинации ассоциировалось с положительной динамикой в восстановлении сознания и регрессе очаговых неврологических симптомов. Наряду с высокой эффективностью отмечена ее хорошая переносимость больными пожилого и старческого возраста. Аналогичные данные были получены при применении комбинации ХАФ и ЭМГПС в другом исследовании у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом [43]. Применение этой комбинации рекомендуют и в комплексной терапии других цереброваскулярных заболеваний [44–47].

Таким образом, ХАФ представляется эффективным и безопасным препаратом при когнитивных расстройствах различного генеза, а его комбинация с ЭМГПС способствует усилению терапевтического эффекта и сокращению длительности лечения у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Таблица 1. Основные причины деменции и недементных когнитивных расстройств [3]	
Нейродегенеративные заболевания	Болезнь Альцгеймера
	Деменция с тельцами Леви
	Лобно-височная дегенерация (ЛВД)
	Первичная прогрессирующая афазия
	Задняя корковая атрофия
	Болезнь Паркинсона
	Прогрессирующий надъядерный паралич
	Множественная системная атрофия
	Кортикобазальная дегенерация
	Болезнь Гентингтона
	Спинно-церебеллярные дегенерации
	Другие дегенеративные заболевания головного мозга
Сосудистые заболевания головного мозга	Инфаркт мозга
	Мультиинфарктное состояние
	Геморрагический инсульт
	Дисциркуляторная энцефалопатия
	Сочетанное сосудистое поражение головного мозга
Токсические и дисметаболические энцефалопатии вследствие:	гипоксии
	печеночной недостаточности
	почечной недостаточности
	гипогликемии
	гипотиреоза, тиреотоксикоза
	гипер- и гипокортицизма
	гипопитуитаризма
	дефицитарных состояний (недостаточность витаминов В ₁ , В ₆ , В ₁₂ , фолиевой кислоты)
Комбинированные (сосудисто-нейродегенеративные и дисметаболические) когнитивные расстройства	промышленных и бытовых интоксикаций (тяжелые металлы, растворители, инсектициды, алкоголизм, наркомании)
	лекарственных интоксикаций (антидепрессанты, анксиолитики, гипнотики, антиконвульсанты, антиаритмики, гипотензивные, антихолинергические средства, химиотерапевтические препараты для лечения онкологических заболеваний)
	лучевой энцефалопатии
	–
Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания	ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия
	Губчатый энцефалит (болезнь Крейтцфельда-Якоба)
	Прогрессирующие панэнцефалиты
	Острые и подострые менингиты и энцефалиты
	Абсцесс мозга
	Нейросифилис
	Рассеянный склероз
	Лейкодистрофии
	Саркоидоз
	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
	Болезнь Уиппла
	Болезнь Бехчета
Травматические повреждения головного мозга	–
Опухоли головного мозга	–
Паранеопластические состояния	Лимбический энцефалит
Ликвородинамические нарушения	Нормотензивная (арезорбтивная) гидроцефалия
	Внутричерепная гипертензия
Аффективные и другие психические расстройства	Депрессия
	Мания
	Шизофрения
	Другие заболевания
Нарушения сна и бодрствования	–

Таблица 2. Клинические исследования ХАФ при деменции нейродегенеративного или сосудистого генеза [30]					
Параметры	Деменция нейродегенеративного генеза	Деменция сосудистого генеза	Сочетанное нейродегенеративное и сосудистое поражение головного мозга	ТИА или инсульт	Всего
Общее число исследований	4	4	3	3	14
Контролируемые	4	4	1	0	9
Неконтролируемые	0	0	2	3	5
Общее число пациентов	826	789	216	2484	4315
Число участников контролируемых исследований	486	421	208	0	1115
Число участников неконтролируемых исследований	340	368	8	2484	3200

Литература

- Захаров В.В. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. Вып. № 2. С. 14–19.
- 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. Vol. 60. № 5. P. 433–438.
- Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно и др. МЕДпресс-информ, 2010. 264 с.
- Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L., et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // Neurol. 2000. Vol. 54. № 11 (Suppl. 5). S4–9.
- Hugo J., Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment // Clin. Geriatr. Med. 2014. Vol. 30. № 3. P. 421–442.
- Mayo M.C., Bordelon Y. Dementia with lewy bodies // Semin. Neurol. 2014. Vol. 34. № 2. P. 182–188.
- Ramanan V.K., Saykin A.J. Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders // Am. J. Neurodegener. Dis. 2013. Vol. 2. № 3. P. 145–175.
- Russ T.C., Morling J.R. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 9. CD009132.
- Wang H.F., Yu J.T., Tang S.W. et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. May 14.
- McKeith I., Mintzer J., Aarsland D. et al. Dementia with Lewy bodies // Lancet Neurol. 2004. Vol. 3. № 1. P. 19–28.
- Craig D., Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. CD004746.
- Craig D., Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. CD004744.
- Hugo, Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtry A. et al. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2007. Vol. 15. № 1. P. 84–87.
- 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
- Pariente A., Sanctussy D.J., Miremont-Salame G. et al. //Factors associated with serious adverse reactions to cholinesterase inhibitors: a study of spontaneous reporting // CNS Drugs. 2010. Vol. 24. № 1. P. 55–63.
- Robinson D., Keating G. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease // Drugs. 2006. Vol. 66. № 11. P. 1515–1534.
- McKeage K. Memantine: a review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease // CNS Drugs. 2009. Vol. 23. P. 881–897.
- McShane R., Areosa S.A., Minakaran N. Memantine for dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. CD003154.
- Huey E.D., Putnam K.T., Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia // Neurol. 2006. Vol. 66. № 1. P. 17–22.
- Flicker L., Grimley E.J. Piracetam for dementia or cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. CD001011.
- Jansen S.L., Forbes D., Duncan V. et al. Melatonin for the treatment of dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. CD003802.
- Malouf R., Grimley E.J. Vitamin B6 for cognition // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. CD004393.
- Malouf R., Areosa S.A. Vitamin B12 for cognition // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. CD004394.
- Malouf R., Grimley E.J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. CD004514.
- Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. NIH State-of-the-Science Conference April 26–28, 2010. Bethesda, Maryland Final Panel Statement.
- FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
- Richardson K., Schoen M., French B. et al. Statins and cognitive function: a systematic review // Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 159. № 10. P. 688–697.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Trial Match .

http://www.alz.org/research/clinical_trials/find_clinical_trials_trialmatch.asp.

29. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent // *Curr. Alzheimer Res.* 2013. Vol. 10. № 10. P.1070–1079.
30. Scapicchio P.L. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? // *Int. J. Neurosci.* 2013. Vol.123. № 7. P. 444–449.
31. Tayebati S.K., Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51. № 3. P. 513–521.
32. 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. Vol. 257. P. 264–269.
33. 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. Vol. 717. P. 253–269.
34. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (церетон) у больных с хронической ишемией мозга // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2009. № 7. С. 87–89.
35. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2009. № 3. С. 35–36.
36. Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е., Вашкевич В.В. Опыт применения Церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2009. № 5. Вып. 2. С. 58–62.
37. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2012. № 3. Вып. 2. С. 10–14.
38. Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями // *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.* 2009. Т. 109. № 11. С. 42–46.
39. Mandat T., Wilk A., Manowicz R. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphoscerate treatment in craniocerebral injury // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003. Vol. 37. № 6. P. 1231–1238.
40. 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. Vol. 3. P.159–164.
41. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alphoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 322. P. 96–101.
42. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Комбинированная терапия ишемического инсульта холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом // *Фарматека.* 2013. № 9. С. 79–83.
43. Серегин В.И. Применение глиатилина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта // *Фарматека.* 2006. № 5.
44. Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Изд-во АРТА, 2008.
45. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Таншева К.Х., Тертышник О.Ю. Возможности применения нейрокса в комплексном лечении хронической ишемии мозга // *РМЖ.* 2010. Т. 18. № 8. С. 455–459.
46. Бадалян О.Л., Погосян А.С., Савенков А.А. и др. Применение препаратов Нейрокс и Церетон в комплексном лечении цереброваскулярных заболеваний // *РМЖ.* 2011. № 12. С. 764–767.
47. Никифоров А.С. и др. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002. 704 с.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Farmakoterapiya_kognitivnyh_narusheniy_razlichnogo_geneza_sovremennoe_sostoyanie_i_perspektivnye_napravleniya/?print_page=Y#ixzz5FAC3igZS