

Современные возможности ведения больных с когнитивными нарушениями

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, А.Ю. Казаков

Российский государственный медицинский
университет, Москва

Ведение больного с когнитивными нарушениями включает ряд основных направлений: максимально раннее выявление имеющихся расстройств и установление степени их прогностической значимости, установление наиболее значимого патогенетического механизма выявленных нарушений и определение оптимального метода коррекции имеющихся нарушений, подбор лекарственного препарата (комплекса препаратов), в максимальной степени обеспечивающего возможность коррекции имеющихся нарушений. Целями проводимой терапии являются уменьшение выраженности когнитивного дефицита, замедление темпа прогрессирования заболевания, повышение качества жизни пациента. Важным фактором, в значительной степени определяющим эффективность лечения, является установление контакта с пациентом или с представителями его окружения, оказывающими больному повседневную помощь. Следует добиться понимания сложности возникшей ситуации и необходимости систематического длительного лечения. Исключительное значение при этом имеют характер и выраженность возникающих в процессе лечения нежелательных побочных эффектов, а также возможность одновременного применения других лекарственных препаратов (низкий риск лекарственного взаимодействия).

Учитывая современные представления о механизмах формирования когнитивных нарушений, представляется необходимым подчеркнуть роль немедикаментозных методов лечения. Максимально высокий уровень интеллектуальных нагрузок ассоциирован с меньшими темпами прогрессирования когнитивного дефицита. Также имеются сведения о том, что систематические физические нагрузки, разнообразные варианты обеспечения притока сенсорной стимуляции, а также такие факторы, как рациональная низкокалорийная диета, обогащенная полиненасыщенными жирными кислотами и естественными антиоксидантами, обеспеченность положительными эмоциями и определённые генетические особенности индивидуума способны отсрочить дебют выраженных когнитивных нарушений и замедлить темп прогрессирования заболевания.

Процессы естественного старения, течение которых усугубляется сопутствующими дегенеративными, сосудистыми и иными заболеваниями, в значительной степени сопряжены с нарушениями синтеза и высвобождения нейротрансмиттеров и изменением структуры мембран нейронов. В значительной степени страдают механизмы межнейронального взаимодействия. Именно поэтому исключительный интерес представляет возможность оказания сти-

мулирующего воздействия на работу холинергических нейронов, обеспечения пластичности клеточных мембран, поддержания достаточного уровня церебральной перфузии.

С этой целью широко применяются препараты, обеспечивающие восполнение дефицита ацетилхолина в центральной нервной системе, препятствующие повреждающему действию глутаматергической нейротрансмиссии, патогенным эффектам оксидантного стресса, снижению церебральной перфузии, обусловленной различными причинами.

Одним из препаратов, обладающих целым рядом указанных свойств, является холина альфосцерат (L-альфа глицерилфосфорилхолин) – Церетон. Препарат принимает активное участие в широком спектре функций центральной нервной системы. Принципиально важным свойством холина альфосцерата является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, подвергаясь метаболизму именно в ткани головного мозга, но в периферических органах, в частности, в мышцах и печени. После введения в организм, вследствие воздействия ряда ферментов, холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат, при этом их высвобождение происходит непосредственно в ткани головного мозга.

Подвергшись процессам катаболизма, образовавшийся холин принимает участие в синтезе ацетилхолина – одного из основных медиаторов, обеспечивающих передачу сигналов между нейронами в центральной нервной системе. Следует отметить, что именно ацетилхолин в настоящее время рассматривается в качестве основного нейромедиатора, обеспечивающего реализацию когнитивных функций. Процесс синтеза ацетилхолина происходит в пресинаптических структурах (терминалях) холинергических нейронов центральной нервной системы.

Кроме того, следует отметить, что помимо непосредственного участия в сложной последовательности биохимических реакций, включая образование нейротрансмиттеров, холина альфосцерат непосредственно связан с синтезом ряда гормонов, в частности, гормона роста. Серия экспериментальных исследований продемонстрировала, что холина альфосцерат обладает способностью стимулировать выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей в естественных условиях.

В свою очередь, один из компонентов рассматриваемого препарата – глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина – ключевого компонента мембраны нейрона, который по своей химической структуре является фосфолипидом. Его значимость определяется формированием гидрофобного слоя клеточной мембраны, обеспечивающего её диэлектрические свойства. Установлено, что положительное влияние холина альфосцерата на структуру мембран нейронов и клеточных органелл, пластичность и функцию рецепторов обеспечивает улучшение обмена информации между нейронами, облегчение синаптической нейротрансмиссии. Имеющиеся на сегодняшний день сведения дают основания полагать, что по своим фармакологическим свойствам холина альфосцерат является мощным центральным холиномиметиком, эффекты которого реализуются в специфических (холинергических) структурах головного мозга.

Следует также отметить, что в соответствии с современными представлениями, в формировании когнитивных, поведенческих и функциональных расстройств, возникающих при болезни Альцгеймера и некоторых других типах деменции, лежат нарушения обмена ацетилхолина в головном мозге. Установлено, что характерными морфологическими находками являются уменьшение количества



Энергия твоего интеллекта



Церетон®

Холина альфосцерат

Капсулы 400 мг №14
400 мг №28

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения,
250 мг/мл 4 мл №3
250 мг/мл 4 мл №5

- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

www.cereton.ru

Отпускается по рецепту врача.
Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
Регистрационный номер: ЛС-002652 от 29.12.2006

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
Тел./факс: (495) 231-1512 (09)
E-mail: info@sotex.ru, www.sotex.ru



холинергических нейронов, расположенных в базальном ядре Мейнерта, а также гибель холинергических нервных клеток в других отделах мозга.

Результаты серии экспериментальных исследований, проведённых *in vivo*, свидетельствуют о том, что, при введении в организм холина альфосцерат оказывает сложное воздействие на обмен веществ и функционирование определённых отделов центральной нервной системы. Было установлено, что при введении холина альфосцерата крысам линии Спрэг-Дули в суточной дозе 100 мг/кг массы тела на протяжении длительного периода времени была обнаружена существенная структурная реорганизация мозговой ткани экспериментальных животных. Максимально выраженные изменения были обнаружены в гиппокампе и зубчатой борозде. При гистологическом исследовании, в первую очередь, было установлено значительно возросшее ветвление отростков нервных клеток, выраженное в значительно большей степени, чем в контрольной группе. Указанные изменения однозначно могут быть расценены как проявления реализации процессов нейропластичности – способности нейронов претерпевать структурные и функциональные изменения. Именно вследствие течения этих процессов возможны приобретение новых навыков и восстановление нарушенных функций.

На основании результатов экспериментальных исследований, проведённых на моделях дегенеративных поражений центральной нервной системы у пожилых животных, было установлено, что трёхмесячное применение холина альфосцерата сопровождалось достоверно меньшей гибелью нейронов гиппокампа (в частности, в зонах СА1, СА3 и зубчатом ядре) – число клеток у молодых и старых животных оказалось практически идентичным. Примечательно, что у животных контрольной группы, не получавших лечение, было зарегистрировано уменьшение количества нейронов, у них также чаще выявлялись признаки дегенеративного поражения.

Интересными в клиническом плане являются результаты экспериментальных исследований эффектов холина альфосцерата, которые явились основанием для проведения клинических испытаний препарата. Уже накоплен значительный опыт клинического применения препарата. Так, результаты его клинических исследований позволили установить, что холина альфосцерат является препаратом, обес-

печивающим повышение эффективности умственной деятельности. Было установлено, что препарат способен уменьшать выраженность нарушений памяти, вызванных применением соответствующих медикаментов, а также обеспечивает повышение способности к концентрации внимания, что убедительно продемонстрировано результатами выполнения специфически чувствительной батареи нейропсихологических тестов.

В клиническом отношении исключительно ценные результаты были получены при изучении возможности применения холина альфосцерата у больных с когнитивными нарушениями различного генеза. В условиях проведённого мультицентрового рандомизированного исследования, выполненного двойным слепым методом, оценивались эффективность холина альфосцерата (400 мг 3 раза в сутки на протяжении 180 суток) и плацебо. В соответствии с дизайном исследования состояние когнитивных функций оценивалось при помощи комплекса нейропсихологических методов, включая Шкалу оценки состояния пациента с болезнью Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADAS), позволяющую установить состояние когнитивных функций (ADAS-Cog), поведения (ADAS-Behav), Краткую шкалу оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination; MMSE), Клиническую шкалу общего впечатления (Clinical Global Impression; CGI). Всего в исследование был включен 261 больной (132 получали холина альфосцерат, 129 – плацебо) в возрасте 60–80 лет (в среднем – $72,2 \pm 7,5$ лет).

В результате проведённого исследования было установлено, что на протяжении периода наблюдения, который составил соответственно 90 и 180 дней применения препарата, когнитивные функции оказались более сохранёнными у больных, получавших холина альфосцерат, при этом все отличия по сравнению с контрольной группой носили достоверный характер. Важным итогом проведённого исследования явилась констатация хорошей переносимости препарата и малой частоты нежелательных побочных эффектов проводимого лечения. Полученные результаты позволили авторам исследования рекомендовать применение холина альфосцерата для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера.

Также представляет интерес, что сходные результаты были получены при изучении эффективности применения холина альфосцерата у менее однородного контингента больных (в исследование

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропное средство. Центральный холинотимулятор, в составе которого содержится 40,5 % метаболически защищённого холина. Метаболическая защита способствует выделению холина в головном мозге. Обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в центральной нервной системе, активирует ретикулярную формацию. Увеличивает линейную скорость кровотока на стороне травматического поражения мозга, способствует нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга, регрессу очаговых неврологических симптомов и восстановлению сознания; оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией и остаточными явлениями нарушения мозгового кровообращения). Оказывает профилактическое и корригирующее действие на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность. Стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях; участвуя в синтезе фосфати-

ЦЕРЕТОН (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия)
Холина альфосцерат
Раствор для в/в и в/м введения, 250 мг/мл

дилхолина (мембранного фосфолипида), улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов. Не оказывает влияния на репродуктивный цикл и не обладает тератогенным, мутагенным действием.

ПОКАЗАНИЯ

Острый и восстановительный периоды тяжёлой черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта, восстановительный период геморрагического инсульта, протекающие с очаговой полушарной симптоматикой или симптомами поражения ствола мозга; психоорганический синдром на фоне дегенеративных и инволюционных изменений мозга; когнитивные расстройства (нарушения мыслительной функции, памяти, спутанность, сознания, дезориентация, снижение мотивации, инициативности и способности к концентрации внимания), в т. ч. при деменции и энцефалопатии; старческая псевдомеланхолия.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

были включены пациенты как с болезнью Альцгеймера, так и другими формами деменции, в частности, сосудистой). Дизайн цитируемого исследования носил характер мультицентрового открытого сравнительного (эффективность холина альфосцерата сравнивалась с цитозина дифосфохолином, обладающим способностью оказывать воздействие на метаболизм головного мозга). В соответствии с протоколом оценивались когнитивные функции (модифицированный тест Parkside, гериатрическая шкала Sandoz, субтесты теста Векслера), эмоциональный статус (шкала депрессии Гамильтон). В результате проведённого исследования были подтверждены данные о достаточно высокой эффективности препарата, при том, что переносимость его оказалась очень хорошей.

Многократно проводились исследования, посвящённые изучению эффективности применения холина альфосцерата и у больных с другими (не обусловленными нейродегенеративными поражениями) формами деменции. Эффективность препарата у больных с сосудистой деменцией лёгкой и умеренной тяжести изучалась в ходе открытого исследования (всего были включены 120 пациентов), которые на протяжении 90 дней получали холина альфосцерат по 1 г в сутки внутримышечно. На основании статистической обработки полученных данных было установлено, что препарат способен не только замедлять прогрессирование патологического процесса, но и обеспечивать существенный прирост изучавшихся показателей, характеризующих когнитивные функции больных и их эмоциональное состояние. Представляется важным наличие отличий, которые носили достоверный характер как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с группой сравнения.

Важным итогом цитируемых исследований оказалось установление высокой эффективности препарата при коррекции когнитивных расстройств различного генеза. Перспективной областью применения препарата является восстановительное лечение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический или геморрагический инсульт), иные структурные поражения центральной нервной системы (травма, новообразования и пр.). В этой ситуации особую ценность имеет активация процессов пластичности нервной системы под воздействием препарата, в частности, формирование новых межнейронных связей.

В одно из наиболее масштабных исследований, посвящённых изучению возможности клинического применения холина альфосцерата, были включены 2 044 пациента, перенесших острый ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Цитируемое исследование носило открытый мультицентровый дизайн, холина альфосцерат вводился внутримышечно по 1 000 мг в сутки на протяжении 4 недель, впоследствии препарат назначался по 400 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 месяцев. Для оценки состояния когнитивных функций и психического статуса больных использовались стандартные валидизированные опросники: MMSE, шкала Мэтью (Mathew Scale), Рейтинговая шкала Кричтона (Crichton Rating Scale; CRS), Шкала общего ухудшения (Global Deterioration Scale; GDS).

В результате проведённого исследования авторами было установлено, что прирост значений по шкале MMSE через 4 недели лечения составил 15,9 баллов (с 58,7 до 74,6 баллов), причём отличия по сравнению с исходным уровнем носили достоверный характер ($p < 0,001$). У больных имело место значительное улучшение показателей, характеризующих когнитивные функции, о чём свидетельствовало увеличение показателей по шкале MMSE

с 21,0 до 24,3 баллов ($p < 0,001$). В соответствии с результатами данного исследования оказалось, что динамика показателей по Шкале общего ухудшения позволила установить, что к окончанию исследования у 71,0 % больных отмечались отсутствие когнитивного снижения или забывчивости. Приведённые результаты свидетельствуют о том, что комплексное применение холина альфосцерата обеспечивает значительное восстановление когнитивных функций после перенесённой острой церебральной ишемии, предупреждая их последующее снижение. При поведении сопоставимого по своему дизайну исследования была выявлена значительная положительная динамика, в частности, по рейтинговой шкале Кричтона – к окончанию курса терапии значения по ней уменьшились на 4,3 балла (с 20,2 до 15,9 баллов; $p < 0,001$), что отражало восстановление мнестических функций у пациентов в процессе лечения.

Кроме того, имеются данные о том, что Церетон оказывает положительное воздействие на состояние мозгового кровотока, способствуя, тем самым, активизации метаболических процессов в головном мозге и активизации ретикулярной формации. Сведения о повышении скорости кровотока были получены при динамическом наблюдении за группой больных с черепно-мозговой травмой, у которых в процессе применения холина альфосцерата нарастала скорость кровотока по средним мозговым артериям.

В ходе проведённого исследования особое внимание обращалось на выявление побочных эффектов применения холина альфосцерата. Оказалось, что побочные эффекты имели место у 44 больных, что составило 2,14 % от общего числа включённых в исследование, при том, что прекратить лечение были вынуждены 14 пациентов (0,7 %). Наиболее частыми оказались сердцебиение (0,7 %), тошнота и рвота (0,2 %), головная боль (0,2 %), нарушения ночного сна и психомоторное возбуждение (0,4 %). Результаты исследования позволили авторам рекомендовать холина альфосцерат как средство терапии для пациентов, перенесших эпизод острой церебральной ишемии. Так же как и в ходе большинства других проведённых клинических исследований, были подтверждены высокая безопасность применения препарата и его хорошая переносимость.

Ряд проведённых клинических испытаний, носивших, в частности, дизайн несравнительных краткосрочных нерандомизированных, позволили подтвердить эффективность Церетона у больных с когнитивным снижением, при этом максимальный эффект был зарегистрирован у пациентов с ранними формами заболевания, которые проявляются минимальными когнитивными нарушениями.

В целом, результаты проведённых клинических испытаний эффективности применения холина альфосцерата у больных с когнитивными расстройствами различного генеза были проанализированы в работе L. Parnetti и соавт. (2001). Анализу были подвергнуты результаты 13 рандомизированных клинических исследований, в которые в общей сложности были включены 4 054 больных с различными формами когнитивного снижения (сосудистая, альцгеймеровского типа, старческая), а также острыми нарушениями мозгового кровообращения (ТИА, ишемический инсульт). Результаты исследований, посвящённых изучению применения препарата у пациентов с деменцией убедительно продемонстрировали значительно большую эффективность холина альфосцерата по сравнению с плацебо. Эффективность препарата при острой церебральной ишемии оценивалась в выборке из 2 484 больных. Было установлено, что более полное и быстрое восстановление утрачен-

ных неврологических функций имело место среди пациентов, получавших холина альфосцерат.

Изучению возможности применения холина альфосцерата у больных с различными поражениями центральной нервной системы посвящены и исследования, проведенные в Российской Федерации. Так, была подтверждена эффективность препарата, применяемого с целью коррекции последствий острой церебральной ишемии в условиях лабораторного эксперимента. Неоднократно подчеркивалась целесообразность применения препарата у больных с острой церебральной ишемией как на этапе раннего поражения центральной нервной системы, так и в стадии восстановительного лечения у больных, нуждающихся в проведении интенсивной терапии после оперативного лечения по поводу удаления опухоли задней черепной ямки. Неоднократно отмечалась целесообразность применения препарата у больных с нейродегенеративными заболеваниями, в частности, с болезнью Альцгеймера.

На протяжении последних лет проведена серия исследований эффективности применения холина альфосцерата (Церетон, ЗАО «ФармФирма «Сотекс») у больных с различными формами цереброваскулярной патологии и нейродегенеративными заболеваниями в ряде клиник Российской Федерации. В результате проведенных исследований была подтверждена эффективность препарата, установлена его хорошая переносимость.

Клиническое исследование Церетона, проведенное в условиях амбулаторной медицинской помощи в г. Москве (Т.Т. Батышева и соавт., 2009) позволило установить, что даже кратковременное применение препарата в виде внутримышечных инъекций приводит к достоверной положительной динамике показателей когнитивных функций, а достигнутый эффект сохраняется на протяжении определенного периода времени.

Следует также отметить, что холина альфосцерат обладает хорошей биодоступностью, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, 85 % введенного в организм препарата экскретируется легкими в виде диоксида углерода, остальное количество (15 %) выводится почками и через кишечник. При острых состояниях (острый инсульт, черепно-мозговая травма) Церетон вводится в/м или в/в (медленно) по 1 000 мг в сутки в первой половине дня в течение 15–20 суток.

Противопоказаниями к применению являются повышенная чувствительность к препарату; беременность; грудное вскармливание. Не рекомендуется применять в период беременности и лактации, хотя специальные исследования показали отсутствие эмбриотоксической или тератогенной активности препарата. Установленных взаимодействий с другими лекарственными препаратами или пищевыми продуктами не обнаружено.

Таким образом, опубликованные результаты исследований свидетельствуют о том, что холина альфосцерат (Церетон) может быть использован для лечения больных с когнитивными расстройствами различного генеза, в частности, у пациентов с цереброваскулярными расстройствами и с острой черепно-мозговой травмой. Следует подчеркнуть, что применение препарата ассоциировано с уменьшением выраженности неврологического дефицита,

когнитивных нарушений и ведёт к более раннему восстановлению неврологических функций.

Рекомендуемая литература

1. Быкова О.В., Бойко А.Н. Современные направления нейротекции: анализ опыта использования холина альфосцерата в комплексной терапии острых цереброваскулярных заболеваний // Фарматека. Неврология. Психиатрия. Педиатрия. 2005; 9: 104: 44–48.
2. Гаврилова С.И., Жариков Г.А. Лечение болезни Альцгеймера // Психиатрия и психофармакология. 2001; 3: 2: 8–15.
3. Даминов В.Д., Германович В.В. Применение Глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму // Фарматека (Кардиология, Неврология). 2007; 15: 149: 70–73.
4. Мельникова Е.В. Многофакторная нейротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. д.м.н. СПб.: 2007.
5. Фокин М.С., Савин И.А., Горшков К.М. и соавт. Интенсивная терапия в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями задней черепной ямки. Пособие для врачей. Издание второе, дополненное. РМАПО, НИИХ им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН. М.: 2004.
6. Abbati C. Nootropic therapy of cerebral aging. *Advances in Therapy* // 1991; 8: 6: 268–276.
7. Amenta F. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from preclinical and clinical studies // *Clin Exp Hypertens*. 2002; 24: 7–8: 697–713.
8. Barbagallo 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; 30: 717: 253–269.
9. Bronzetti E., Felici L., Zaccheo D., Amenta F. Age-related anatomical changes in the rat hippocampus: retardation by choline alfoscerate treatment // *Arch Gerontol Geriatr*. 1991; 13: 2: 167–178.
10. Bronzetti E., Collier W., Felici L. et al. Long-term choline alfoscerate treatment counteracts age-dependent structural changes in the rat hippocampus // *Drug Development Research*. 2004; 26: 4: 449–459.
11. Canal N., Franceschi M., Alberoni M. et al. Effect of L-alpha-glycerylphosphorylcholine on amnesia caused by scopolamine // *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1991; 29: 3: 103–107.
12. Ceda G. GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor // *Advances in the Biosciences*. 1993; 87: 425–428.
13. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Clin Ther*. 2003; 25: 1: 178–193.
14. Di Perri R., Coppola G., Ambrosio L. et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of alpha-glycerylphosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia // *J Int Med Res*. 1991; 19: 4: 330–341.
15. Francis P.T., Palmer A.M., Snape M., Wilcock G.K. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 66: 137–147.
16. 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.
17. Paciaroni E., Tomassini P. Controlled clinical trial of the efficacy and safety of choline alfoscerate (alpha-GPC) versus oxiracetam in patients with mild cognitive deficit of vascular origin // *Giornal Italiano di Ricerche Cliniche e Tereapeutiche*. 1993; 14: 2: 29–34.
18. 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: 2: 159–164.
19. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // *Mech Ageing Dev*. 2001; 122: 16: 2041–2055.
20. Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P. et al. L-alpha-glycerylphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat // *Eur J Pharmacol*. 1992; 211: 3: 351–358.