

## Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с применением холина альфосцерата

Alberto Muratorio<sup>1</sup>, Ubaldo Bonuccelli<sup>1</sup>, Angelo Nuti<sup>1</sup>, Noe Bavpistini<sup>2</sup>, Stefano Passero<sup>2</sup>, Vittoria Caruso<sup>2</sup>, Barbara Batani<sup>2</sup>, Alberto Baroni<sup>3</sup>, Federico Mayer<sup>3</sup>, Tiziana Sorbi<sup>3</sup>, Attilio Franciosi<sup>4</sup>, Gianni Moro<sup>4</sup>, Luciano Agostini<sup>5</sup>, Massimo Piccirilli<sup>5</sup>, Diana Scatozza<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Clinica Neurologica, Università di Pisa, Ospedale S. Chiara, Pisa

<sup>2</sup> Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Siena, Siena

<sup>3</sup> Centro di Geriatria Fraticini, I.N.R.C.A., Firenze

<sup>4</sup> Servizio di Neurologia, Ospedale Civile di Arzignano, Vicenza

<sup>5</sup> Clinica Neurologica, Università di Perugia, Perugia

<sup>6</sup> Direzione Medico Scientifica, Italfarmaco S.p.A., Milano, Italy

**Резюме.** Было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с целью сравнительной оценки эффективности и переносимости холина альфосцерата (L-а-глицерилфосфорилхолина) и цитиколина (ЦДФ-холина), используемых в дозе 1 г/сут внутримышечно, у 112 пациентов с мультиинфарктной деменцией легкой или средней степени тяжести. После 90-дневного периода лечения пациенты находились под наблюдением в течение еще 90 дней без проведения терапии для контроля продолжительности сохранения результатов. Всего 97 пациентов завершили период лечения, из них 73 завершили период наблюдения. Восемнадцать пациентов выбыло из исследования вследствие несоблюдения режима и схемы терапии, а 21 выбывший пациент не находился под наблюдением ни в одном из центров. До начала исследования пациенты находились под наблюдением 2 недели, в течение которых были отменены все другие препараты, которые могли повлиять на результат исследования.

Контроль клинической эффективности осуществлялся путем сравнения результатов в начале исследования, через 30 дней, в конце лечения и в конце периода наблюдения по следующим психометрическим тестам: шкале клинической гериатрической оценки компании «Сандоз» (Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Rating Scale), шкале оценки деменции Блесседа (Blessed Dementia Scale, BDS), шкале Блесседа для оценки информации, памяти и концентрации (Blessed Information, Memory, Concentration test, BIMC), шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS), шкале быстрой оценки степени нарушения трудоспособности 2 (Rapid Disability Rating Scale 2, RDRS-2), шкале беглости речи (Word Fluency Test, WFT), жетонному тесту (Token test)\*, а также простому копированию рисунков (Simple Drawing Copy, SDC). У пациентов, получавших холина альфосцерат, в конце лечения отмечалось значительное улучшение когнитивных и поведенческих функций, а также способности к самообслуживанию по сравнению с исходными значениями. Это улучшение также было очевидным и в конце периода наблюдения. Сравнение клинических результатов терапии холина альфосцератом и цитиколином показывает, что согласно оценкам по BDS, WMS, RDRS-2u SDC, выполненным по окончании терапии, а также согласно оценкам по BDS, WMS, SCAGu Token test, выполненным по окончании периода наблюдения, более эффективной была терапия холина альфосцератом, нежели цитиколином.

**Ключевые слова:** сосудистая деменция, мультиинфарктная деменция, нейропротективное действие, когнитивная функция, холин, ацетилхолин, холина альфосцерат.

### A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-a-glycerylphosphorylcholine

Alberto Muratorio<sup>1</sup>, Ubaldo Bonuccelli<sup>1</sup>, Angelo Nuti<sup>1</sup>, Noe Bavpistini<sup>2</sup>, Stefano Passero<sup>2</sup>, Vittoria Caruso<sup>2</sup>, Barbara Batani<sup>2</sup>, Alberto Baroni<sup>3</sup>, Federico Mayer<sup>3</sup>, Tiziana Sorbi<sup>3</sup>, Attilio Franciosi<sup>4</sup>, Gianni Moro<sup>4</sup>, Luciano Agostini<sup>5</sup>, Massimo Piccirilli<sup>5</sup>, Diana Scatozza<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Clinica Neurologica, Università di Pisa, Ospedale S. Chiara, Pisa

<sup>2</sup> Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Siena, Siena

<sup>3</sup> Centro di Geriatria Fraticini, I.N.R.C.A., Firenze

<sup>4</sup> Servizio di Neurologia, Ospedale Civile di Arzignano, Vicenza

<sup>5</sup> Clinica Neurologica, Università di Perugia, Perugia

<sup>6</sup> Direzione Medico Scientifica, Italfarmaco S.p.A., Milano, Italy

**Summary.** A multicenter, unblinded, randomized, controlled clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and tolerability of L-aglycerylphosphorylcholine (L-a-GPC) 1 gm/day IM compared with that of cytidine diphosphocholine (CDP-choline) 1 gm/day IM in 112 patients with mild to moderate multi-infarct dementia.

\* Жетонный тест (the Token Test) был разработан для количественной оценки нарушений понимания речи пациентами с дисфазией.

A 90-day treatment period with the test drug was followed by a 90-day follow-up period without treatment to observe how long the results obtained with treatment could be maintained. A total of 97 patients completed the treatment period; of these, 73 completed the follow-up period. Eighteen patients did not complete the study because of poor compliance, and 21 patients at one center were not followed up. Treatments were started after a 2-week washout period during which other drugs that could affect cognitive function were withdrawn. Clinical efficacy was evaluated by comparing the results at baseline, after 30 days, at the end of treatment, and at the end of the follow-up period on the following psychometric tests: the Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Rating Scale, the Blessed Dementia Scale, the Blessed Information, Memory, Concentration test, the Wechsler Memory Scale (WMS), the Rapid Disability Rating Scale 2 (RDRS 2), the Word Fluency test, the Token test, and the Simple Drawing Copy (SDC). The patients receiving L-a-GPC showed a significant improvement of cognitive functions, behaviour, and personality at the end of the treatment, compared with baseline values. This improvement was still apparent at the end of the follow-up period. A comparison of the results obtained with L-a-GPC and CDP-choline shows that the performance of the patients treated with L-a-GPC was significantly better than that of the CDP-choline group on the Blessed Dementia Scale, WMS, RDRS 2, and SDC at the end of treatment and on the Blessed Dementia Scale, WMS, SCAG, and Token test at the end of the follow-up period.

**Key words:** vascular dementia, multi-infarct dementia, neuroprotective action, cognitive function, choline, acetylcholine, choline alfofserat

Процесс старения мозга характеризуется целым рядом расстройств, затрагивающих локальный метаболизм, региональное кровоснабжение и доступность нейротрансмиттеров, которые приводят к прогрессирующей деградации процессов формирования памяти. Это «физиологическая» психическая деградация, которая может быть компенсирована или может усугубляться другими патологическими процессами, такими как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Мультиинфарктная деменция (МИД), составляющая 20 % от общего числа всех деменций [2], характеризуется множественными инфарктами, различными по степени и локализации. Диагноз может быть поставлен на основании клинических данных и диагностических исследований [2, 3]. Клинический подход к тактике ведения сосудистых деменций и МИД заключается в предотвращении процесса дальнейшего повреждения мозговой ткани путем контроля известных факторов риска, таких как агрегация тромбоцитов и образование тромбов, высокое артериальное давление, диабет и нарушение уровня липидов в крови [2].

Исследования, проведенные у пациентов с болезнью Альцгеймера или МИД, показали, что когнитивные нарушения связаны с ослаблением работы холинергической системы [4], а именно потерей холинергических нейронов и уменьшением выработки нейротрансмиттера ацетилхолина [5, 6]. Кроме того, была установлена прямая положительная корреляция между наличием холина и концентрацией ацетилхолина в головном мозге [7, 8].

Экспериментальное наблюдение, проводимое в условиях пониженного холинергического синтеза и повышенного нейронного запроса, в котором нейроны повышают свою способность захватывать экзогенный холин [9, 10], показывает, что системное введение предшественника холина противодействует биохимическим нарушениям в холинергической системе и тем самым улучшает когнитивную функцию.

Холина альфосцерат\* является производным фосфатидилхолина, который увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина как *in vitro* [11], так и *in vivo* [12] в экспериментах на животных, а также предотвращает скополамин-индуцированный холинергический дефицит и амнезию у молодых и старых крыс [1]. Аналогичные результаты были получены у здоровых волонтеров, у которых повторное пероральное введение холина альфосцерата (1200 мг в день в течение 10 дней) предотвращало появление амнестического дефицита, вызываемого скополамином [13].

Цель нашего исследования заключалась в сравнении результатов 3-месячного лечения холина альфосцератом и цитиколином при оценке когнитивных и поведенческих функций у пациентов с легкой и средней степенью тяжести МИД, а также в наблюдении длительности сохранения этих эффектов в течение 3-месячного периода при отсутствии терапии.

#### Пациенты и методы

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 50 до 80 лет. Диагноз МИД ставился при наличии двух или более параметров: деменция, диагностированная при клиническом обследовании, оценке по шкале деменции Блесседа (Blessed Dementia Scale, BDS) и других скрининговых обследованиях когнитивных функций; патологические изменения, выявляемые при нейропсихологических тестах, например по шкале памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS); и патологические отклонения, выявляемые при помощи нейрорадиологических методов обследования, например, при наличии одного или нескольких очагов низкой плотности, подтверждаемых с помощью компьютерной томографии, или одного или нескольких очагов инфар-

\* Холина альфосцерат производится компанией Италфармако (Милан, Италия), зарегистрирован в России под торговым названием ГЛИАТИЛИН.

кта в белом веществе, подтверждаемых с помощью магнитно-резонансной томографии, в соответствии с критериями Loeb [14]. Критерии исключения были следующими: оценка по модифицированной шкале ишемии Natchinski от 5 до 10 баллов [15]; 12—24 балла по краткой шкале оценки психического статуса [16], оценка по шкале депрессии Гамильтона менее 22 [17]; 3—5-я стадии по шкале ухудшения общего состояния Reisberg [18]. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентов не включали в исследование, если они имели первичные дегенеративные неврологические заболевания; деменцию вследствие инфекционных, воспалительных, метаболических или эндокринных заболеваний; болезнь Паркинсона, психические заболевания, перенесенный в анамнезе инсульт в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; опухолевые и травматические поражения головного мозга. Также исключили алкоголизм или злоупотребление наркотиками; предыдущее лечение нейролептиками, антидепрессантами, ноотропными препаратами или метилдопой, резерпином или клофелином.

В течение 3 месяцев лечения, а также 3 месяцев последующего наблюдения допускалось применение сопутствующей терапии низкими дозами транквилизаторов, если она применялась ранее на протяжении более 3 месяцев, а также антиагрегантов и антагонистов кальция.

#### Дизайн исследования

В данном открытом контролируемом рандомизированном клиническом исследовании приняли участие пять клинических или университетских центров. За две недели до начала исследования были получены истории болезни всех пациентов, и каждый пациент прошел нейропсихологическую оценку, а также клинические и неврологические обследования. Биохимический скрининг включал стандартные лабораторные анализы крови и мочи. В течение этого 2-недельного периода был отменен прием любых препаратов, которые могли как-либо повлиять на результат исследования.

Пациенты, которые соответствовали критериям включения, были рандомизированы в две группы терапии: холина альфосцерата или цитиколина в дозе 1 г/сут внутримышечно. Период лечения продолжался 90 дней, после чего пациенты находились под последующим динамическим наблюдением в течение 90 дней без приема препаратов.

#### Параметры оценки

Клиническую эффективность терапии определяли с помощью следующих шкал и нейропсихологических тестов: шкалы оценки деменции Блесседа, шкалы Блесседа для оценки информации, памяти и концентрации (Blessed Information, Memory, Concentration test, BIMC) [19]; шкалы клинической гериатрической оценки компа-

нии Сандоз (Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Rating Scale) [20]; шкалы памяти Векслера [21]; шкалы беглости речи (Word Fluency Test, WFT) [22]; жетонного теста (Token test) [23]; простого копирования рисунков (Simple Drawing Copy, SDC) [24]; шкалы быстрой оценки степени нарушения трудоспособности 2 (Rapid Disability Rating Scale 2, RDRS-2) [25].

Клиническую переносимость оценивали путем регистрации неблагоприятных эффектов, которые имели место во время лечения. Биологическую переносимость оценивали с помощью ряда лабораторных исследований, в том числе общего анализа крови, липидного профиля, уровня гликемии, электролитов, исследования функции печени и почек и полного анализа мочи, которые выполнялись перед исследованием и в конце периода лечения. Основные показатели состояния организма, такие как систолическое и диастолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений, измерялись на каждом медицинском осмотре.

#### Статистический анализ

Для оценки эффективности переменных был использован дисперсионный анализ по плану с расщепленными делянками. Для выполнения множественных сравнений в пределах одной терапевтической группы и между группами использовалась дисперсия суммарной погрешности.

#### Результаты

Из 112 пациентов, включенных в исследование, 97 завершили период лечения, из них 73 завершили период последующего наблюдения. Пятнадцать пациентов выбыли в первом периоде исследования и три — во время периода последующего наблюдения, в основном вследствие плохого соблюдения режима терапии; 21 пациент в одном из центров не завершил период последующего наблюдения вследствие организационных проблем.

Из 97 пациентов (63 мужчины и 34 женщины), которые завершили период лечения, 48 получали холина альфосцерат и 49 — цитиколин. Эти две группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Тяжесть заболевания была одинаковой в обеих группах пациентов, как это было оценено по психометрическим тестам, проводимым перед включением пациентов в исследование (табл. 2). Среди 73 пациентов (48 мужчин и 25 женщин), которые завершили период последующего наблюдения, 36 были из терапевтической группы, принимавшей холина альфосцерат, и 37 — из группы цитиколина.

#### Период терапии

В табл. 3 приведены средние значения ( $\pm$  стандартное отклонение (CO)) результатов обследований пациентов, завершивших период терапии. В начале исследования результаты обследований

пациентов, рандомизированных в терапевтические группы, одна из которых принимала холина альфосцерат, а другая — цитиколин, были похожими. По завершении периода терапии анализ, проведенный внутри каждой из групп, показал, что у пациентов, получавших холина альфосцерат, значительно улучшились по сравнению с исходными значениями оценки по BDS и BIMC ( $P < 0,01$ ), WMS ( $P < 0,01$ ), RDRS-2 ( $P < 0,01$ ), WFT ( $P < 0,01$ ), Token test ( $P < 0,01$ ), SCAG ( $P < 0,01$ ) и SDC ( $P < 0,05$ ). После первого месяца терапии улучшение было отмечено по BDS, WMS, Token test ( $P < 0,01$ ), а также по BIMC ( $P < 0,05$ ). При терапии цитиколином также наблюдали улучшение, но изменения коснулись только результатов по WFT, которые значительно отличались от исходных ( $P < 0,01$ ) после первого месяца терапии. Сравнение между группами показало, что улучшение у пациентов, получавших холина альфосцерат, по BDS ( $P < 0,01$ ), WMS ( $P < 0,01$ ), RDRS-2 ( $P < 0,05$ ) и SDC ( $P < 0,05$ ) было значительно больше, чем в группе цитиколина. После первого месяца терапии значительное улучшение между терапевтическими группами отмечено только по WMS ( $P < 0,01$ ) (рис. 1) и BDS ( $P < 0,05$ ) (рис. 2).

При этом у пациентов в обеих группах не отмечалось никаких побочных реакций или изменений лабораторных показателей.

#### Период последующего наблюдения

Результаты исследований 73 пациентов, завершивших период последующего наблюдения, представлены в табл. 4. По окончании периода последующего наблюдения результаты обследования 36 пациентов в терапевтической группе, получавшей холина альфосцерат, ничем не отличались

от результатов, полученных в конце периода терапии, и по-прежнему значительно отличались от исходных значений ( $P < 0,01$ ) BDS, BIMC, SCAG, WMS, WFT, Token test и RDRS-2 ( $P < 0,05$ ). Спустя 90 дней после прекращения терапии у 37 пациентов в терапевтической группе, получавшей цитиколин, оценка в баллах по всем тестам, кроме теста беглости речи, была ниже, чем в конце периода терапии ( $P < 0,05$ ). Сравнение, проведенное между группами, показало, что в группе холина альфосцерата лечение было значительно эффективнее, чем в группе цитиколина, по WMS ( $P < 0,01$ ) (рис. 3), BDS ( $P < 0,01$ ) (рис. 4), SCAG ( $P < 0,05$ ) и Token test ( $P < 0,05$ ).

#### Обсуждение и заключение

Мультиинфарктная деменция — это синдром, который в первую очередь обусловлен фокальным или генерализованным (мультифокальным) снижением кровоснабжения нескольких областей головного мозга, что приводит к местной гипоксии или аноксии (ишемическому инфаркту) с последующими неврологическими нарушениями [26]. Все эти вместе взятые факторы составляют нейропатологическую основу прогрессирующего ухудшения умственной деятельности, поведения и личности, что выражается клинически как деменция [27].

Многочисленные исследования, проведенные с целью установления критериев правильной постановки диагноза МИД, показали, что исход клинико-диагностического и психометрического тестирования коррелирует с биохимическими и инструментальными данными [14]. Надежность психометрических тестов делает необходимым их применение при оценке терапевтической эф-

**Таблица 1. Характеристики пациентов в начале исследования**

| Характеристика                           | Холина альфосцерат | Цитиколин       |
|--|--------------------|-----------------|
| Количество пациентов                     | 57                 | 55              |
| Пол                                      |                    |                 |
| Мужчины                                  | 39                 | 38              |
| Женщины                                  | 18                 | 17              |
| Возраст (лет), среднее значение $\pm$ CO | 68,6 $\pm$ 6,5     | 68,5 $\pm$ 6,3  |
| Рост (см), среднее значение $\pm$ CO     | 166,5 $\pm$ 6,9    | 166,6 $\pm$ 7,3 |
| Вес (кг), среднее значение $\pm$ CO      | 67,8 $\pm$ 8,2     | 68,6 $\pm$ 8,8  |
| Сопутствующие заболевания                |                    |                 |
| Сердечно-сосудистые                      | 24                 | 15              |
| Респираторные                            | 0                  | 4               |
| Желудочно-кишечные                       | 4                  | 0               |
| Кожные                                   | 0                  | 1               |
| Опорно-двигательной системы              | 2                  | 6               |
| Эндокринологические                      | 2                  | 1               |
| Почек                                    | 2                  | 1               |
| Метаболические расстройства              | 2                  | 3               |

**Таблица 2. Исходные психометрические характеристики**

| Шкала                                      | Холина альфосцерат | Цитиколин    |
|--|--------------------|--------------|
| Модифицированная шкала ишемии Hachinski    | 7,79 ± 1,38        | 7,51 ± 1,47  |
| Шкала депрессии Гамильтона                 | 9,82 ± 4,74        | 9,07 ± 4,52  |
| Краткая шкала оценки психического статуса  | 19,59 ± 2,89       | 19,85 ± 3,15 |
| Оценка ухудшения общего состояния Reisberg | 3,65 ± 0,66        | 3,45 ± 0,68  |

**Таблица 3. Результаты исследований в период лечения (среднее значение ± СО)**

| Шкала      | Препарат           | Исходное значение | Через 30 дней              | По окончании терапии       |
|------------|--------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| BDS        | Холина альфосцерат | 7,13 ± 4,98       | 6,22 ± 4,53 <sup>a</sup>   | 5,78 ± 4,43 <sup>a</sup>   |
|            | Цитиколин          | 6,31 ± 3,99       | 6,43 ± 4,16 <sup>б</sup>   | 6,62 ± 4,70 <sup>б</sup>   |
| BIMC       | Холина альфосцерат | 26,61 ± 5,88      | 27,73 ± 6,54 <sup>г</sup>  | 28,38 ± 7,06 <sup>a</sup>  |
|            | Цитиколин          | 28,05 ± 5,57      | 28,60 ± 6,01               | 28,99 ± 6,42               |
| SCAG       | Холина альфосцерат | 43,44 ± 13,65     | 42,30 ± 11,98              | 39,98 ± 12,12 <sup>a</sup> |
|            | Цитиколин          | 43,08 ± 14,41     | 42,22 ± 13,10              | 41,65 ± 13,95              |
| WMS        | Холина альфосцерат | 72,00 ± 10,38     | 81,00 ± 13,65 <sup>a</sup> | 83,80 ± 14,24 <sup>a</sup> |
|            | Цитиколин          | 71,54 ± 11,60     | 74,09 ± 13,21 <sup>б</sup> | 74,54 ± 14,19 <sup>б</sup> |
| RDRS-2     | Холина альфосцерат | 27,91 ± 5,51      | 27,36 ± 5,18               | 26,64 ± 4,55 <sup>a</sup>  |
|            | Цитиколин          | 26,14 ± 5,28      | 25,67 ± 5,01               | 26,04 ± 5,49 <sup>б</sup>  |
| WFT        | Холина альфосцерат | 7,56 ± 6,63       | 8,39 ± 7,08                | 9,58 ± 7,94 <sup>a</sup>   |
|            | Цитиколин          | 7,93 ± 5,52       | 9,64 ± 6,86 <sup>a</sup>   | 9,71 ± 7,65 <sup>a</sup>   |
| Token test | Холина альфосцерат | 25,69 ± 5,78      | 27,08 ± 5,49 <sup>a</sup>  | 27,57 ± 5,24 <sup>a</sup>  |
|            | Цитиколин          | 26,57 ± 5,64      | 27,38 ± 5,67               | 27,30 ± 5,43               |
| SDC        | Холина альфосцерат | 11,42 ± 5,29      | 11,67 ± 5,17               | 12,55 ± 5,28 <sup>г</sup>  |
|            | Цитиколин          | 12,39 ± 4,61      | 12,93 ± 4,78               | 12,34 ± 4,74 <sup>б</sup>  |

Примечания: здесь и в табл. 4: <sup>a</sup> — P < 0,01 по сравнению с исходными значениями; <sup>б</sup> — P < 0,05 между группами; <sup>в</sup> — P < 0,01 между группами; <sup>г</sup> — P < 0,05 по сравнению с исходными значениями.

**Таблица 4. Результаты исследований в течение периода последующего наблюдения (среднее значение ± СО)**

| Шкала      | Препарат           | Исходное значение | По окончании терапии       | Период наблюдения          |
|------------|--------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| BDS        | Холина альфосцерат | 6,45 ± 5,29       | 5,09 ± 4,35 <sup>a</sup>   | 5,27 ± 4,59 <sup>a</sup>   |
|            | Цитиколин          | 5,62 ± 4,14       | 5,88 ± 4,89 <sup>б</sup>   | 5,94 ± 5,55 <sup>б</sup>   |
| BIMC       | Холина альфосцерат | 27,25 ± 5,95      | 28,75 ± 7,20 <sup>г</sup>  | 29,28 ± 7,1 <sup>a</sup>   |
|            | Цитиколин          | 27,82 ± 5,94      | 29,01 ± 6,88               | 28,35 ± 7,1 <sup>б</sup>   |
| SCAG       | Холина альфосцерат | 40,00 ± 12,59     | 36,86 ± 11,12 <sup>a</sup> | 37,03 ± 12,56 <sup>a</sup> |
|            | Цитиколин          | 40,57 ± 13,56     | 38,89 ± 13,08              | 41,00 ± 14,92 <sup>б</sup> |
| WMS        | Холина альфосцерат | 72,43 ± 10,64     | 84,14 ± 14,71 <sup>a</sup> | 82,64 ± 15,52 <sup>a</sup> |
|            | Цитиколин          | 71,54 ± 11,60     | 74,54 ± 14,19 <sup>б</sup> | 73,59 ± 15,76 <sup>б</sup> |
| RDRS-2     | Холина альфосцерат | 27,00 ± 5,52      | 26,08 ± 4,20 <sup>г</sup>  | 26,17 ± 4,89 <sup>г</sup>  |
|            | Цитиколин          | 26,67 ± 5,56      | 25,54 ± 5,83               | 26,27 ± 6,52               |
| WFT        | Холина альфосцерат | 7,36 ± 5,41       | 9,24 ± 6,96 <sup>a</sup>   | 9,24 ± 6,97 <sup>a</sup>   |
|            | Цитиколин          | 7,67 ± 5,85       | 9,51 ± 7,88 <sup>г</sup>   | 9,46 ± 8,38 <sup>г</sup>   |
| Token test | Холина альфосцерат | 25,17 ± 6,19      | 27,30 ± 5,47 <sup>a</sup>  | 27,05 ± 5,64 <sup>a</sup>  |
|            | Цитиколин          | 25,37 ± 5,81      | 26,26 ± 5,75               | 25,35 ± 6,48 <sup>б</sup>  |
| SDC        | Холина альфосцерат | 9,67 ± 4,44       | 11,33 ± 4,81 <sup>a</sup>  | 10,45 ± 4,89               |
|            | Цитиколин          | 10,71 ± 3,50      | 10,65 ± 3,81 <sup>б</sup>  | 10,46 ± 4,05               |

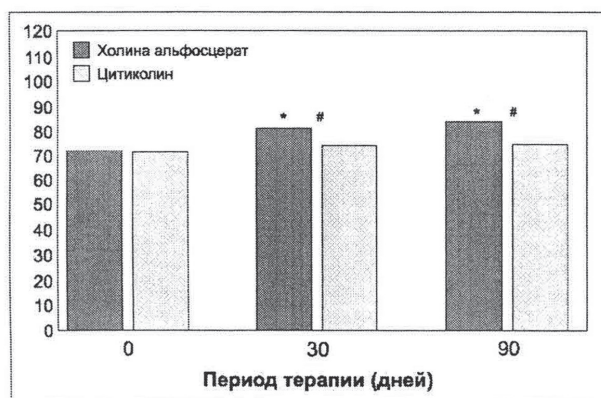


Рис. 1. Общая оценка по шкале памяти Векслера у пациентов, получавших холина альфосцерат и цитиколин. Множественные сравнения в процессе терапии (\* —  $P < 0,01$ ) и между терапевтическими группами (# —  $P < 0,01$ )

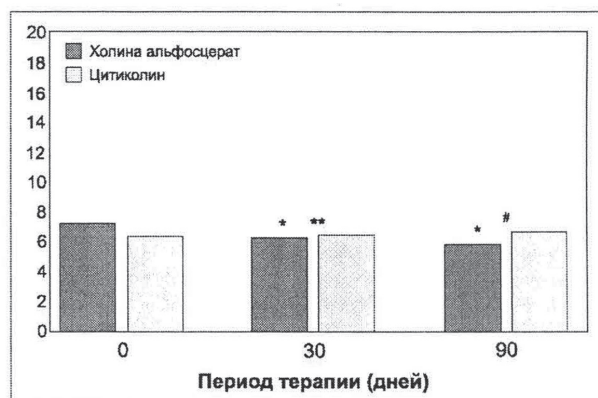


Рис. 2. Общая оценка по шкале оценки деменции Блесседа у пациентов, получавших холина альфосцерат и цитиколин. Множественные сравнения в процессе терапии по сравнению с исходными значениями (\* —  $P < 0,01$ ) и между терапевтическими группами (\*\* —  $P < 0,05$ ; # —  $P < 0,01$ )

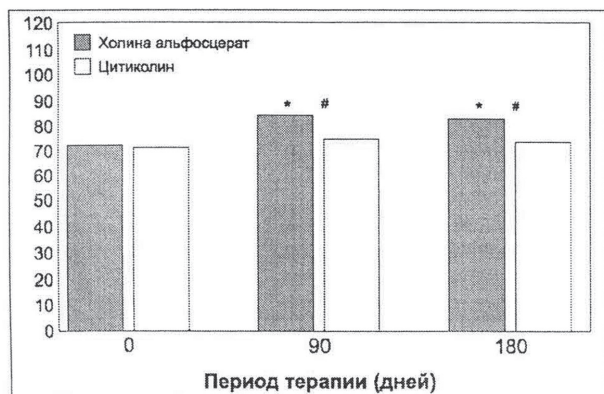


Рис. 3. Общая оценка по шкале памяти Векслера в процессе терапии и в период последующего наблюдения по сравнению с исходными значениями (\* —  $P < 0,01$ ) и между терапевтическими группами (# —  $P < 0,01$ )

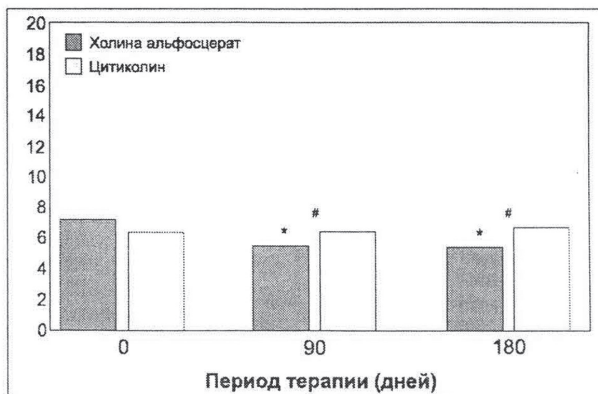


Рис. 4. Общая оценка по шкале оценки деменции Блесседа у пациентов в процессе терапии и последующего периода наблюдения по сравнению с исходными значениями (\* —  $P < 0,01$ ) и между терапевтическими группами (# —  $P < 0,01$ )

фективности фармакологических препаратов, при условии, что использовался набор тестов, разработанный с целью выявления различных аспектов деменции [28].

Наше исследование было проведено с целью выявить влияние 3-месячной терапии холина альфосцератом на когнитивную и поведенческую симптоматику у пациентов, страдающих МИД легкой и средней степени тяжести, а также отследить длительность сохранения клинических результатов. Мы сравнили результаты терапии холина альфосцератом и цитиколином; холина альфосцерат является широко изученным препаратом, применяемым в лечении деменции [29, 31]. Результаты, полученные в этом исследовании, показывают, что прием холина альфосцерата в дозе 1 г/сут в течение 90 дней оказывает положительное влияние на память, когнитивные и поведенческие функции, оцениваемые по BDS, BIMS, SCAG,

WMS и RDRS-2, а также на афазию и апраксию, оцениваемые с помощью WFT, Token test и SDC.

Исследование определило, что лечение холина альфосцератом было значительно эффективнее, чем терапия цитиколином, который существенно не улучшал любой из исследуемых параметров, за исключением афазии. Результаты, полученные при применении холина альфосцерата, подтверждают выводы, сделанные в экспериментальных исследованиях [1, 11, 32, 33], и указывают на возможную клиническую значимость способности холина альфосцерата повышать уровень нейромедиатора ацетилхолина в головном мозге [12] и улучшать холинергическую передачу [34]. Кроме того, положительное влияние на психические функции и поведение, выявленное в нашем исследовании, было отмечено и в других клинических исследованиях, которые показали, что терапия холина альфосцератом улучшает память, ког-

нитивные и поведенческие функции и практику у пациентов с сосудистыми или первичными сенильными церебральными нарушениями [35, 37].

Улучшение когнитивных и поведенческих показателей у пациентов, получавших в нашем исследовании холина альфосцерат, сохранялось по истечении 3-месячного периода последующего наблюдения. Эти результаты заслуживают внимания, учитывая, что естественный ход сосудистой деменции приводит к прогрессирующей потере когнитивных функций и нарушению социальных навыков [26]. Abbati и соавт. [38] также наблюдали длительный эффект холина альфосцерата по сравнению с оксирацетамом у пациентов, страдавших органическим сенильным церебральным синдромом и принимавших лечение холи-

на альфосцератом или оксирацетамом в той же дозе (1 г/сут) на протяжении такого же периода (12 недель).

Экспериментальные исследования [39, 40] показали, что холина альфосцерат обладает нейропротекторной активностью в отношении нервных структур, участвующих в процессе формирования памяти и запоминания информации, а также центральных областей головного мозга, регулирующих поведение и эмоции. Эту гипотезу о возможном нейропротекторном эффекте холина альфосцерата следует проверить в будущих долгосрочных клинических исследованиях.

Перевод с англ. О. Фролова

### Литература

1. Govoni S., Battaini F., Lopez C.M. et al. Effetto anti-amnesico di alfa-glicerilfosforilcolina: partecipazione di neuroni colinergici e non colinergici // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 59-66.
2. Loeb C. Vascular dementia // *Dementia.* 1990; 1:175-184.
3. Loeb C. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia // *Eur. Neurol.* 1988; 28: 87-92.
4. Carlsson A. Brain neurotransmitters in ageing and dementia: Similar changes across diagnostic dementia groups // *Gerontology.* 1987; 33: 159-167.
5. De Feudis F.V. Central cholinergic system, cholinergic drugs and Alzheimer's disease. An overview // *Drugs Today.* 1988; 24: 473-490.
6. Wesnes K., Simpson P., Kidd A. An investigation of the range of cognitive impairments induced by scopolamine 0.6 mg s.c. // *Hum. Psychopharmacol.* 1988; 3: 27-41.
7. Cohen E.L., Wurtmann R.J. Brain acetyl choline increase after systemic choline administration // *Life Sci.* 1975; 16:1095-1102.
8. Schmidt D.E., Wecker L. Central nervous system effects of choline administration evidence for temporal dependence // *Neuro-pharmacology.* 1981; 20: 535-539.
9. Wecker L., Schmidt D.E. Central cholinergic function in the rat relationship to choline administration // *Life Sci.* 1979; 25: 375-384.
10. Wecker L., Goldberg A.M. // *International symposium on cholinergic mechanisms.* — New York: Plenum Press, 1981.
11. Missale C., Sigala S., Rizzonelli P., Spano P.F. Trasmissione colinergica nel ratto dopo trattamento acuto e cronico con a-GFC // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 23-26.
12. Imperato A., Zocchi A., Angelucci L. Studio «in vivo» degli effetti e del meccanismo d'azione di colina alfoscerato sulla trasmissione colinergica striatale ed ippocampale // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 15-22.
13. Canal N., Franceschi M., De Moliner P., Castiglioni C. Effetti di colina alfoscerato nella prevenzione delle amnesie indotte da scopolamina e benzodiazepina // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 75-78.
14. Loeb C., Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia // *Stroke.* 1983; 14: 399-401.
15. Hachinski V.C., Lassen H.A., Marschal J. Multi-infarct dementia, a cause of mental deterioration in the elderly // *Lancet.* 1974; 2: 207-209.
16. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini Mental State // *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12:189-198.
17. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1960; 23: 56-62.
18. Reisberg B., Ferris S.H., De Leon M.J. et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am. J. Psychiatry.* 1982; 139:1136-1139.
19. Blessed G., Tomlinson B.E., Roth M. The association between quantitative measures of dementia and senile changes in the cerebral grey matter of elderly subjects // *Br. J. Psychiatry.* 1968; 114: 797-811.
20. Venn R.D. The Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Scale // *Gerontology.* 1983; 29: 185-198.
21. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use // *J. Psychol.* 1945; 19: 87-95.
22. Barbizet J., Duizabo J., Flavigny R. Role des lobes Frontaux dans le langage. Un etude neuropsychologique experimentale // *Rev. Neurol.* 1975; 131: 525-544.
23. De Renzi E., Vignolo L.A. The Token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasia // *Brain.* 1962; 85: 665-678.
24. Arrigoni C., De Rossi E. Constructional apraxia and hemispheric locus of lesion // *Cortex.* 1964; 1: 170-197.
25. Linn M.W., Linn B.S. The Rapid Disability Rating Scale-2 // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1982; 30:378-382.
26. Scheinberg P. Dementia due to vascular disease. A multifactorial disorder // *Stroke.* 1988; 19:1291-1299.
27. Diagnosis and treatment of old age dementias // Ban T.A., Lehmann H.E. (eds). *Modern problems*

- in pharmacopsychiatry.* — Vol. 23. — Basel: Karger, 1989. — 1-20.
29. Spinnler H., Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici // *Ital. J. Neurol. Sci.* 1987; 6 (Suppl. 8): 8-20.
  30. Moglia A., Arrigo A., Bono G. et al. Citicolina in patients with chronic cerebrovascular disease (CCVD): Quantitative EEG study// *Curr. Ther. Res.* 1984; 36: 309-313.
  31. Motta L., Fichera G., Tiralosi G. et al. La citicolina nel trattamento delle cerebrovasculopatie croniche // *G. Gerontol.* 1984; 32: 753-754.
  32. Cucinotta D., Romagnoli S., Godoli G. et al. Comparison of sulfomucopolysaccharides and cytidine diphosphocholine in the treatment of multi-infarct dementia// *Curr. Ther. Res.* 1988; 43:12-20.
  33. Canonico P.L., Nicoletti F., Scapagnini U. Effetti neurochimici e comportamentali di  $\alpha$ -GFC (colina alfoscerato)// *Basi Raz. Ter.* 1990; 20 (Suppl. 1): 53.
  34. Drago F., D'Agata V., Nardo L. et al. Effetti comportamentali di  $\alpha$ -GFC in modelli di interazione farmacologica// *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 67-70.
  35. Schettini G., Florio T., Ventura C. et al. Effetto del trattamento prolungato con  $\alpha$ -GFC (colina alfoscerato) sull'apprendimento, sulla memoria e sulla trasduzione del segnale recettoriale in animali giovani e invecchiati // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 27-34.
  36. Frattola L., Piolti R., Bassi S. et al. Multicenter clinical comparison of the effects of choline alfoscerate and cytidine di-phosphocholine in the treatment of multi-infarct dementia // *Curr. Ther. Res.* 1991; 49: 683-693.
  37. Di Perri R., Coppola G., Ambrosio L.A. et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of a -glycerylphosphorylcholine versus cytidine diphosphocholine in patients with vascular dementia // *J. Int. Med. Res.* 1991; 19: 330-341.
  38. Bassi S., Albizzati M.G., Piolti R., Frattola L. Esperienza clinica con colina alfoscerato in pazienti affetti da demenza degenerativa primaria e multinfartuale // *Gnosis.* 1990; 5: 55-62.
  39. Abbati C., Rondi G., Rosola R. et al. Nootropic therapy of cerebral aging// *Adv. Ther.* 1991; 8: 251-276.
  40. Amenta F., Bronzetti E., Mancini M. et al. Invecchiamento del sistema colinergico ippocampale. Effetti del trattamento con colina alfoscerato // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 35-40.
  41. Vega J.A., Del Valle M., Amenta F. Aspetti immunocitochimici del sistema nervoso centrale nella senescenza: sensibilita al trattamento con colina alfoscerato // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 47-54.