

## Применение нобена (идебенона) в терапии деменции и нарушений памяти, не достигших степени деменции

К. В. Воронкова М. Н. Мелешков

**Нобеном (идебеноном) в дозе 120 мг в сут в течение 6 мес лечили 35 пациентов в возрасте от 60 до 86 лет с деменцией альцгеймеровского типа, смешанной деменцией и нарушениями в мнестической сфере, не достигавшими степени деменции. Оценка состояния больных проводилась на основе данных соматического, неврологического и психиатрического обследования, а также нейропсихологического тестирования и применения ряда психометрических и других шкал и тестов до и после лечения. Было установлено достоверное улучшение состояния больных по шкале MMSE у больных с мягкой и умеренной деменцией. Улучшение повседневной активности было выявлено у 27% пациентов. При нейропсихологическом обследовании было отмечено улучшение кратковременной и отсроченной памяти и внимания, улучшение речевых функций, выполнения проб кинестетического, пространственного и динамического праксисов, зрительно-пространственного гнозиса, мышления и письма. По шкале CGI положительный эффект терапии отмечался у 37% больных, стабильным оставалось состояние также у 48% пациентов.**

---

Деменция — синдром приобретенного глобального нарушения когнитивных функций, диагностируется примерно у 5—9% людей старше 65 лет. В 70% случаев причиной деменции в пожилом возрасте служит болезнь Альцгеймера — дегенеративное заболевание нервной системы, характеризующееся постепенным началом и постоянным прогрессированием, с развитием множественного дефицита когнитивных функций (нарушения памяти, мышления, речи, праксиса и гнозиса), приводящего к снижению социальной, профессиональной и семейной адаптации [1, 10]. Выделяют две формы болезни Альцгеймера: пресенильную деменцию альцгеймеровского типа с ранним началом (до 65 лет) и сенильную деменцию альцгеймеровского типа с более поздним началом (после 65 лет). На втором месте по распространенности стоит сосудистая деменция, на долю которой приходится не менее 10—15% деменций в пожилом возрасте. Сосудистая деменция раньше рассматривалась, как результат повторных инсультов (мультиинфарктная деменция), но в настоящее время показано, что развитие заболевания возможно и после единичного инсульта в наиболее значимой для когнитивной деятельности зоне мозга, а также при хронической ишемии мозга. Имеются некоторые общие факторы риска рассматриваемых заболеваний. К ним относятся прежде всего

сосудистые заболевания головного мозга и артериальная гипертензия. Оба заболевания объединяют характерные изменения сосудов мозга (образование лакун, поражение белого вещества мозга) и единые патофизиологические механизмы в виде медиаторных нарушений (дефицит ацетилхолина). Существует также достаточно распространенная в пожилом возрасте так называемая смешанная, сосудисто-дегенеративная деменция. К другим часто встречающимся заболеваниям, сопровождающимся деменцией в этом возрасте, относятся деменция при паркинсонизме и деменция с тельцами Леви, которой страдают 14—20% больных.

Для обозначения преддементных стадий болезни Альцгеймера и других начальных стадий различных заболеваний мозга с исходом в деменцию, а также при возрастном когнитивном снижении применяется термин «умеренные когнитивные нарушения». В настоящее время он используется и как диагноз, который ставится в случаях когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции.

На стадии легких или умеренных когнитивных расстройств особое значение приобретает их ранняя диагностика и начало терапии. Основное направление лечения на указанной стадии — компенсаторная (заместительная) терапия, при которой осуществляется коррекция нейротрансмиссивного (холинергического) дефицита. Кроме того, применяются антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов. В составе комплексной терапии оправдано также применение нейропротекторов, способствующих повышению жизнеспособности нейронов и нейрональной пластичности, а также ноотропной терапии, усиливающей метаболическую активность нейронов. Применяется и вазоактивная терапия (в том числе производные гинкго билоба); витаминотерапия (витамин E), лечение дофаминергическими препаратами, противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты), гормональная терапия (эстроген) 13. Разрабатываются антиамилоидные стратегии, направленные на уменьшение синтеза  $\beta$ -амилоида, обладающего нейротоксическими свойствами, и повышение его клиренса 13, 24.

В течение последних 15 лет с успехом применяется нобен (идебенон), производимый ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко». Это синтетический аналог коэнзима или кофермента Q10 (витаминоподобного соединения, вырабатывающегося в печени животных организмов и стимулирующего выработку энергетической субстанции — аденозинтрифосфата). С возрастом в организме содержание коэнзима Q10 снижается, в связи с чем оправдано его применение для замедления процессов старения и профилактики многих болезней, включая сердечно-сосудистые и неврологические. Коэнзим Q10 обладает также выраженным антиоксидантным действием, однако при некоторых условиях он может проявлять прооксидантные свойства, способствуя образованию свободных радикалов 6, 7 и, кроме того, сама молекула коэнзима Q10 отличается большим размером и гидрофобностью, что затрудняет ее прохождение через клеточные

мембраны, что обусловило поиски его производных (идебенон). Нобен — короткоцепочечный хинон, характеризуется меньшей гидрофобностью и более высокой антиоксидантной активностью по сравнению с коэнзимом Q10 11, 22.

В последние годы исследуются и открываются все новые перспективы применения нобена в клинической практике. В экспериментах на животных установлено, что идебенон может усиливать белково-нуклеиновый синтез в мозге, стимулировать синтез фактора роста нервов и обладает серотонинергической активностью 16, 19. D. McDaniel и соавт. 14, сравнивая антиоксидантные свойства идебенона и других антиоксидантов, установили, что идебенон в этом отношении имеет преимущества.

В литературе 8, 20 широко обсуждается применение идебенона у больных с атаксией Фридрейха. Оказалось, что он способен отсрочить наступление фатального исхода вследствие положительного воздействия на миокард 3, 8, 20. Дискуссионным остается вопрос об улучшении неврологических проявлений при атаксии Фридрейха, тем не менее некоторые исследователи 5 указывают, что применение идебенона может замедлять прогрессирование и основных проявлений заболевания. Сообщается также об эффективности применения идебенона в составе комбинированной терапии у больных с другими заболеваниями из группы митохондриальных, в том числе — синдрома MELAS 17.

L. Thai и соавт. 23, изучавшие эффективность влияния идебенона на когнитивные функции у больных с болезнью Альцгеймера, установили, что по соответствующей шкале — Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) имело место значительное улучшение показателей у пациентов, принимавших идебенон, по сравнению с больными, получавшими плацебо. В другом мультицентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 7 на фоне терапии идебенон было выявлено достоверное улучшение памяти, внимания и пространственного гнозиса, а также замедление прогрессирования болезни Альцгеймера. При сравнении эффективности и переносимости идебенона и такрина у пациентов с болезнью Альцгеймера 12 было установлено, что у получавших идебенон больных улучшение когнитивных функций отмечалось в 50% случаев по сравнению с 39,4% больных, получавших такрин. В мультицентровом исследовании эффективности идебенона у больных с сенильной деменцией альцгеймеровского типа достоверно было установлено улучшение памяти, внимания и поведения при 4-месячном приеме препарата; также отмечалась хорошая переносимость идебенона 21. Приведенные результаты соответствуют предположениям, что антиоксиданты способны уменьшать или останавливать повреждение нейронов b-амилоидом и свободно-радикальными метаболитами и тем самым замедлять прогрессирование заболевания 2.

Улучшение когнитивных функций и хорошая переносимость идебенона были показаны и в ряде других исследований 6, 18.

Таким образом, у исследователей 4, 15 сформировалось мнение, что действие нобена, осуществляемое преимущественно по антиоксидантному механизму, определяет целесообразность его применения у пожилых больных с нарушениями когнитивного функционирования.

Целью настоящего исследования было получение дополнительных клинических данных об эффективности идебенона, примененного в комплексной терапии деменций и при умеренно выраженных мнестических расстройствах у пожилых лиц.

## Материал и методы

Было проведено простое открытое исследование на невыборочной группе пациентов с целью изучения клинической эффективности и безопасности применения нобена (идебенона) в монотерапии и в комбинированной терапии (с сосудистыми и ноотропными препаратами).

Лечили пациентов с когнитивными расстройствами с деменцией и без нее. Препарат применяли в дозе 120 мг в сут (разделенной на два приема) в течение 6 мес. В анамнезе пациенты получали комплексную терапию, включавшую антихолинэстеразные препараты, антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов, нейропротекторы, ноотропную и вазоактивную терапию и др.

Под наблюдением находились 35 пациентов (20 женщин, 15 мужчин) в возрасте от 60 до 86 лет. Диагностика деменций проводилась в

соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-IV и NINCDS/ADRDA. Речь

шла о деменции альцгеймеровского типа, смешанной деменции и когнитивных (мнестических) нарушениях без деменции. В исследования не включались больные с токсическим поражением нервной системы, а также с тяжелой деменцией.

На период проведения исследования у 4 больных была диагностирована пресенильная деменция альцгеймеровского типа (у 2 — легкая, у 2 — умеренная), сенильная деменция альцгеймеровского типа умеренной степени выраженности — у 5 больных; смешанная деменция — у 21 больного (у 3 — легкой, у 18 — умеренной степени выраженности). У 5 больных отмечались нарушения в мнестической сфере, однако симптомокомплекс деменции не диагностировался. Таким образом, у 5 больных степень деменции соответствовала мягкой, а у 25 (71%) — умеренной, у 5 — деменции не отмечалось. Наиболее частым

этиологическим фактором заболевания были смешанные (сосудистые и дегенеративные) поражения головного мозга.

Дебют заболевания варьировал у больных с пресенильной деменцией альцгеймеровского типа (в возрасте от 57 до 63 лет) длительность заболевания составляла от 1 до 5 лет; у пациентов с сенильной деменцией альцгеймеровского типа (возраст больных от 72 лет до 81 года) длительность заболевания составляла от 2 до 6 лет; у больных со смешанной деменцией (возраст от 64 до 80 лет) длительность заболевания составляла от 1 года до 4 лет. Длительность нарушений в мнестической сфере у больных без деменции составляла примерно 1—3 года.

В неврологическом статусе больных обследованной группы были выявлены следующие нарушения: спастические гемипарезы — у 8 больных, мозжечковый синдром — у 10, нарушения функций черепных нервов — у 14, псевдобульбарный синдром — у 11, паркинсонический синдром — у 7, речевые нарушения — у 8. У некоторых больных сочетались сразу несколько синдромов очаговых поражений головного мозга. У 2 больных диагностировалась симптоматическая эпилепсия, проводилась антиэпилептическая терапия.

До назначения терапии нобеном все больные прошли традиционное клиническое обследование: соматическое и неврологическое; были проведены общие лабораторные исследования крови и мочи, ЭКГ, а также обследование методами компьютерной томографии (КТ и МРТ).

Для оценки когнитивных расстройств проводилось нейропсихологическое тестирование по методике А.Р. Лурия, в процессе которого особое внимание уделялось исследованию мнестической сферы и особенно — слухо-речевой памяти. Изучение слухо-речевой памяти проводилось при заучивании 10 слов в течение 5 попыток. Для наиболее наглядного отображения мнестических процессов производилось построение «кривой памяти» для каждого больного. Проводились также пробы на запоминание фраз. Оценивались результаты непосредственного и отсроченного воспроизведения после гомогенной и гетерогенной интерференции.

Кроме того, психическое состояние больных оценивалось при консультации психиатра и по шкале MMSE. Также оценивалась повседневная активность в инструментальных видах деятельности и в навыках самообслуживания. За сохраненные функции, а также при небольших затруднениях выполнения определенных действий начислялся один балл (всего оценивалось 10 функций), за явные нарушения и при невозможности выполнения функций балл не начислялся. Для оценки степени выраженности или стадии деменции применялись: шкала тяжести деменции (CDR), шкала общего клинического впечатления (CGI), а также шкала MMSE.

Обследование больных осуществлялось до и после лечения.

## Результаты и обсуждение

Основные данные представлены в таблице.

**Таблица 1. Состояние больных по разным шкалам до и после лечения нобеном**

Номер наблюдения	Больные и возраст, годы	Шкала MMSE, баллы		Шкала функциональной активности, баллы		Степень деменции по результатам шкал MMSE и CDR	Изменение состояния после лечения по шкале CGI
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
1	О.М., 60	20	21	8	8	Мягкая	Нет изменений
2	Б.Н., 64	20	22	7	8	« «	Минимальное улучшение
3	Н.П., 70	21	22	6	8	« «	Нет изменений
4	П.Р., 71	19	22	6	7	« «	Нет изменений
5	О.П., 70	19	17	7	5	« «	Легкое ухудшение
6	К.Л., 66	16	18	4	4	Умеренная	Минимальное улучшение
7	Р.П., 67	14	16	4	5	« «	Минимальное улучшение
8	Я.К., 69	13	14	3	3	« «	Нет изменений
9	Г.М., 70	14	16	4	5	« «	Минимальное улучшение
10	А.Т., 70	12	13	3	3	« «	Нет изменений
11	С.П., 84	13	14	3	3	« «	Нет изменений
12	Д.В., 72	16	17	4	5	« «	Нет изменений
13	Т.А., 74	15	16	3	4	« «	Нет изменений
14	Т.И., 70	13	15	3	4	« «	Минимальное улучшение
15	К.В., 75	12	13	2	2	« «	Нет изменений
16	М.Н., 76	16	17	4	5	« «	Нет изменений
17	Н.А., 79	13	14	3	3	« «	Нет изменений
18	О.В., 80	15	16	4	3	« «	Нет изменений
19	Р.П., 82	14	17	4	5	« «	Умеренное улучшение
20	А.В., 70	15	18	4	5	« «	Умеренное улучшение
21	Г.Н., 74	14	18	4	5	« «	Умеренное улучшение
22	О.Г., 69	13	17	3	5	« «	Умеренное улучшение
23	А.С., 70	15	18	4	4	« «	Умеренное улучшение
24	М.Е., 75	13	16	4	5	« «	Выраженное улучшение
25	А.А., 76	12	17	2	3	« «	Выраженное улучшение
26	И.В., 83	13	18	3	4	« «	Выраженное улучшение
27	С.В., 86	14	13	3	3	« «	Легкое ухудшение
28	Л.А., 73	15	13	3	2	« «	Легкое ухудшение
29	Т.О., 75	16	15	4	3	« «	Легкое ухудшение
30	Т.А., 69	15	14	4	3	« «	Легкое ухудшение
31	М.Г., 68	27	27	10	10	Без деменции	Нет изменений
32	О.В., 69	26	27	10	10	« «	Нет изменений
33	В.М., 70	26	26	9	9	« «	Нет изменений
34	Н.И., 71	25	27	9	9	« «	Нет изменений
35	Д.С., 69	25	26	10	10	« «	Нет изменений

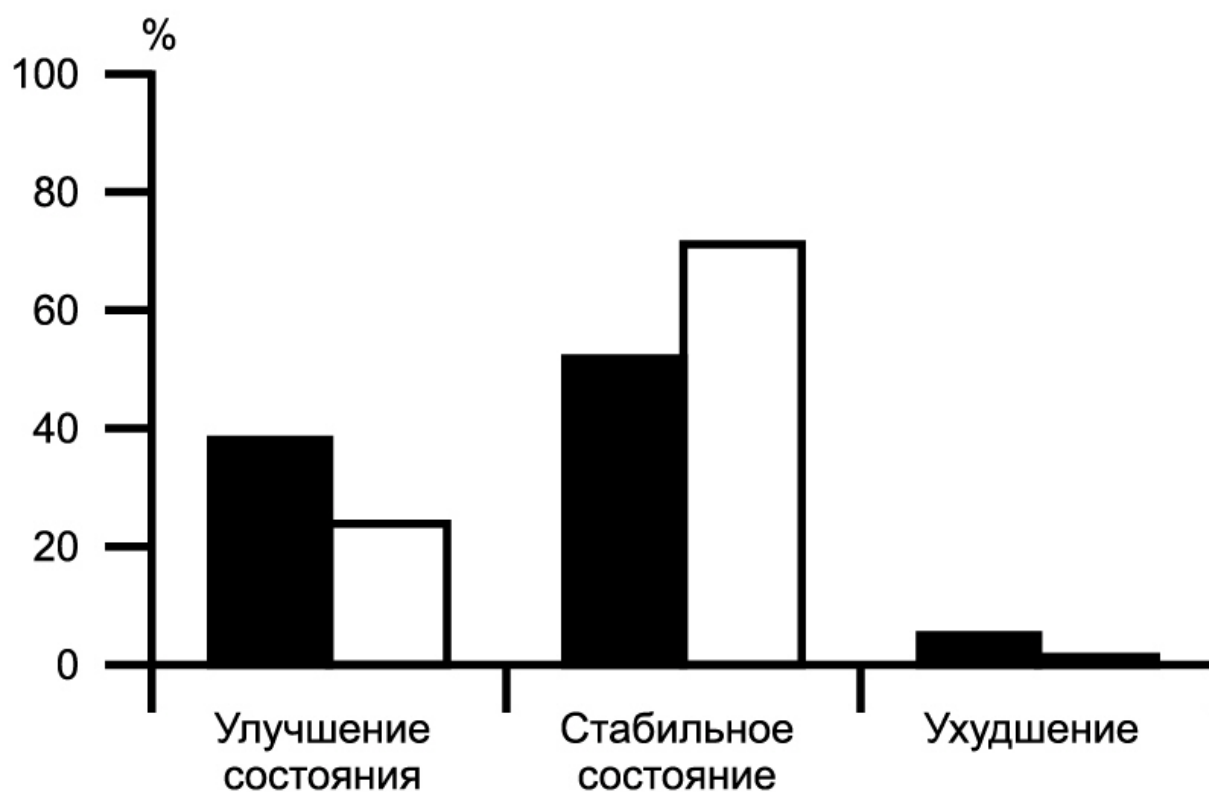
Из таблицы видно, что положительная динамика (изменение общего балла по результатам тестирования по шкале MMSE более 2 баллов)

отмечалась у 12 больных, что составляет 40% от всего числа лечившихся пациентов с деменцией (процентное соотношение высчитывалось, исходя из общего количества больных с диагностированной деменцией — 30 больных). Стабильным состояние оставалось у 17 (56%) больных, ухудшение — у 1 (4%). Статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшение когнитивных функций по шкале MMSE отмечено как в группе больных с мягкой деменцией, так и в группе больных с умеренной деменцией. При этом в группе больных с умеренной деменцией улучшение когнитивных функций было более выражено ( $p < 0,05$ ), чем в группе с мягкой деменцией. В группе больных без деменции состояние больных оставалось практически стабильным.

При оценке повседневной активности в инструментальных видах деятельности и в навыках самообслуживания было выявлено, что состояние функциональных возможностей оставалось неизменным у 22 больных, а у 8 (27%) отмечалась положительная динамика и у половины из них — выраженная.

Эти данные представлены на рис. 1 в сопоставлении с показателями шкалы MMSE.

**Рисунок 1. Функционирование больных с деменциями до и после лечения по разным шкалам.**

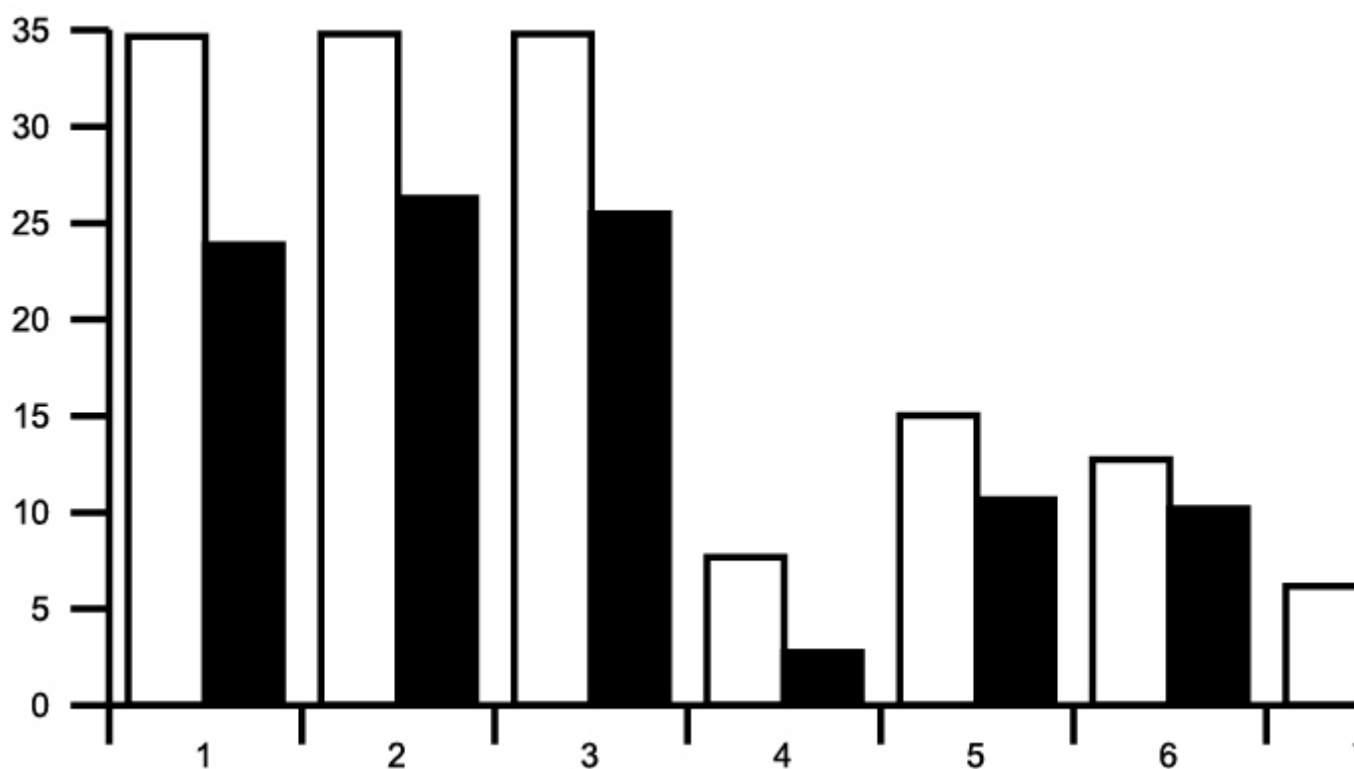


*Примечание.* По оси ординат — число больных (в %), черные столбцы — при оценке по шкале MMSE, белые — по шкале функциональной

активности (объяснения в тексте). По оси абсцисс — изменения состояния больных в процессе терапии.

При нейропсихологическом обследовании по окончании терапии нобеном в описанной группе больных отмечались следующие изменения: выраженное улучшение кратковременной и отсроченной памяти и внимания — у 14 больных, улучшение речевых функций — у 6, более четкое выполнение проб кинестетического праксиса — у 4, пространственного праксиса — у 3, динамического праксиса — у 3, зрительно-пространственного гнозиса — у 6, зрительного гнозиса — у 4 больных, наглядно-образное мышление улучшилось — у 2, письмо — у 4. У одного больного могли наблюдаться улучшения сразу в нескольких сферах (рис. 2). У всех больных с нарушениями слухо-речевой памяти, но без деменции отмечались положительные сдвиги в мнестической сфере в виде улучшения короткосрочного и отсроченного запоминания вербальных стимулов, что наглядно отражалось графически в виде «кривых памяти».

**Рисунок 2. Нарушение отдельных высших психических функций по данным нейропсихологического тестирования.**



*Примечание.* Белые столбцы — до лечения, черные столбцы — после лечения. Функции: 1 — слухо-речевая память, 2 — зрительная память, 3 — внимание, 4 — речевая деятельность, 5 — конструктивный праксис, 6 — предметная деятельность, 7 — мышление, 8 — письменная речь.

В неврологическом статусе выраженность паркинсонического синдрома уменьшилась у 2 больных. Многие пациенты субъективно отмечали улучшение настроения.

По шкале CGI положительный эффект терапии, соответствующий результатам тестирований высших психических функций, а также при исследовании неврологического статуса был достигнут у 13 (37%) больных, из которых у 5 — минимальное улучшение, у 5 — умеренное, у 3 — выраженное. Стабильным оставалось состояние у 12 (34%) пациентов с деменцией (что также можно расценивать как положительный эффект терапии) и у 5 (14%) — без деменции, у 5 больных наблюдалась отрицательная динамика деменции, что возможно объяснить прогрессивным течением основного заболевания. Для иллюстрации изложенного приводим одно из наших наблюдений.

Больной А., мужчина 76 лет, наблюдался с 26.04.06 по 26.08.06. Диагноз: «Гипертоническая болезнь II стадии. Хроническая ишемия мозга. Смешанная деменция (альцгеймеровского и сосудистого типа).

Из анамнеза: больного в последний год беспокоят нарушение памяти, трудности пространственной ориентации, речевые нарушения (трудности при подборе слов, нечеткость речи), нарушения координации, замедленность действий.

При неврологическом обследовании было отмечено, что больной в сознании. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Функции, определяемые черепно-мозговыми нервами: глазные щели D>S, зрачки симметричные, движения глазных яблок ограничены во всех направлениях, фотореакция прямая и содружественная снижена, слабость конвергенции с 2 сторон, чувствительность на лице не изменена, легкая асимметрия лица, слух снижен с

2 сторон, глотание не нарушено, язык по средней линии. В двигательной сфере: парезов нет, тонус повышен по пластическому типу, трофика мышц не изменена, рефлексы снижены, симметричные. Патологических кистевых и стопных рефлексов не выявлено. Координаторные пробы выполняет с дисметрией бради- и олигокинезии, брадилалия, брадипсихия. Выявлены элементы сенсомоторной афазии.

При нейропсихологическом обследовании выявлено значительное снижение памяти как кратковременной, так и отсроченной, трудности выполнения пространственных проб, а также письма, чтения, сенсомоторная афазия, замедленность речи и психических процессов. Заключение: у больного выявлена деменция смешанного (альцгеймеровского и сосудистого) типа.

При КТ головного мозга были выявлены признаки корковой атрофии.

Терапия: применение нобена в суточной дозе 120 мг в течение 6 мес. Была отмечена положительная динамика в неврологическом и психическом статусах в виде незначительного прироста скорости действий и улучшения слухо-речевой памяти, улучшения кинестетического праксиса, мышления и речевых функций. Речь больного стала более беглой, редуцировались трудности подбора слов.

Побочные эффекты терапии выражались в головной боли (у 1 пациентки), что не потребовало отмены лечения; у 2 больных в начале терапии отмечалась преходящая тошнота.

Обобщая изложенные данные, можно отметить, что нобен эффективен в отношении когнитивных функций у больных с деменцией и у пожилых пациентов с менее выраженными нарушениями в мнестической сфере. Обладая широким спектром действия (антиоксидантные, ноотропные, нейропротекторные, как психостимулятор), этот препарат улучшает память у больных с деменциями различной этиологии. При этом его эффекты касаются как слухо-речевой, так и зрительно-пространственной, кратковременной и отсроченной памяти, а также речи, включая письменную, отдельных видов гнозиса, мышления и внимания. В некоторых случаях отмечается улучшение настроения. Изменения в неврологическом статусе выражаются ускорением движений, незначительной редукцией паркинсонического синдрома. Терапия нобеном хорошо переносилась больными, отмены терапии из-за возникновения побочных эффектов не потребовалось ни в одном случае. Сказанное позволяет рекомендовать нобен для лечения когнитивных расстройств в рамках различных неврологических заболеваний в широком возрастном диапазоне.

## Литература

1. *Гаврилова С.И., Жариков Г.А.* Галантамин (реминил) в лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Журн неврол и психиатр 2003;12:59—65.
2. *Гаврилова С.И.* Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение. Врач 2004;6:1—4.
3. *Иллариошкин С.Н.* и др. Наследственные атаксии и параплегии. М: Медпресс-информ 2006;415.
4. *Краснов В.Н., Музыченко А.П. и др.* Новый нейрометаболический церебропротектор идебенон: перспективы применения в психиатрии. Соц и клин психиатр 2000;1:61—63.
5. *Artuch R. et al.* Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. Neuropediatrics 2002;33:4:190—193.
6. *Bergamasco B. et al.* Effects of idebenone in elderly subjects with cognitive decline. Results of a multicentre clinical trial. Arch Gerontol Geriatr 1992;15:3:279—286.
7. *Bergamasco B. et al.* Idebenone, a new drug in the treatment of cognitive impairment in patients with dementia of the Alzheimer type. Funct Neurol 1994;9:3:161—168.
8. *Buyse G. et al.* Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. Neurology 2003;60:1679—1681.
9. *Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S.* Treatment of vascular dementia evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. J Neurol Sci 2004;226:1—2:63—66.

10. *Evans J.G., Wilcock G., Birks J.* Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:3:351–369.
11. *Geromel V., Darin N., Chretien D. et al.* Coenzyme Q and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits. *Molec Genet Metab* 2002;77:21–30.
12. *Gutzmann H. et al.* Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:12–18.
13. *Keltner N.L., Zielinski A.L., Hardin M.S.* Drugs used for cognitive symptoms of Alzheimer's disease. *Perspect Psychiatr Care* 2001;37:1:31–34.
14. *McDaniel D.H. et al.* Idebenone: a new antioxidant — Part I. Relative assessment of oxidative stress protection capacity compared to commonly known antioxidants. *J Cosm Dermatol* 2005;4:1:10–17.
15. *Mordente A., Martorana G., Minotti G., Giardina B.* Antioxidant properties of 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzoquinone (idebenone). *Chem Res Toxicol* 1998;11:1:54–63.
16. *Nabeshima T., Nitta A., Fuji K. et al.* Oral administration of NGF synthesis stimulators recovers reduced brain NGF content in aged rats and cognitive dysfunction in basal-forebrain-lesioned rats. *Gerontology (Basel)* 1994;40:Suppl 2:46–56.
17. *Napolitano A.* Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neurol Sci* 2000;21:5: Suppl:S981–S982.
18. *Nappi G.* Long-term idebenone treatment of vascular and degenerative brain disorders of the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1992;15:3:261–269.
19. *Scavini C., Rozza A., Lanza E. et al.* Effect of idebenone on in vivo serotonin release and serotonergic receptors in young and aged rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:95–102.
20. *Schols I. et al.* Therapeutic strategies in Friedreich's ataxia. *J Neurol Transm* 2004;68:Suppl:135–145.
21. *Senin U.* Idebenone in senile dementia of Alzheimer type: a multicentre study. *Arch Gerontol Geriatr* 1992;15:3:249–260.
22. *Sugiyama Y., Fujita T.* Stimulation of respiratory and phosphorylating activities in rat brain mitochondria by idebenone (CV-2619), a new agent improving cerebral metabolism. *FEBS Lett* 1985;184:48–51.
23. *Thai L.J. et al.* Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;61:11:1498–1502.
24. *Yanagisawa K.* Natural progression of Alzheimer's disease (AD): a perspective on possible therapies for advanced AD. *Rinsho Shinkeigaku* 2004;44:11:921–923.