

# Холина альфосцерат в коррекции когнитивных нарушений



Шавловская О.А.<sup>1</sup>, Романов И.Д.<sup>2</sup>, Бокова И.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва; <sup>2</sup>Сеть медицинских центров «МД-Клиник», Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
<sup>1</sup>Россия, 105062, Москва, Фурманский пер., 8, стр. 2; <sup>2</sup>Россия, 111675, Москва, ул. Дмитриевского, 11; <sup>3</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В доклинических и клинических исследованиях холина альфосцерат (ХА) продемонстрировал высокую эффективность в коррекции когнитивных нарушений (КН). Клиническое действие ХА проявляется в улучшении умственной деятельности, концентрации внимания, способности запоминания и воспроизведения информации, познавательных и поведенческих реакций, устранении эмоциональной неустойчивости, апатии. В экспериментальных исследованиях показана эффективность ХА в предупреждении атрофических изменений в коре головного мозга. На основании ряда проведенных исследований применения ХА в терапии КН можно заключить, что пероральный прием ХА в дозе 600 мг/сут может быть рекомендован как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, такими как хроническая ишемия головного мозга. В составе комплексной терапии КН при болезни Альцгеймера может быть рекомендована схема назначения ХА в дозе 1200 мг/сут с донепезилом в дозе 10 мг/сут. В ряде исследований продемонстрирована эффективность ХА в терапии постковидных и посттравматических КН. Показана эффективность назначения ХА в терапии КН (в том числе сосудистой деменции) после перенесенного ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак. На фоне приема ХА также отмечается уменьшение тревожно-депрессивных нарушений, проявлений астении, выраженности болевых симптомов и координаторных изменений. Длительность терапии должна составлять от 60 до 90 дней в зависимости от выраженности КН, с последующим периодом наблюдения за пациентом до 2 лет. Для успешной терапии ХА необходимо проводить повторные курсы лечения КН. Сегодня на российском рынке появился новый препарат Церпехол (600 мг/7 мл), обладающий всеми эффектами ХА. Удобство новой формы (раствор для приема внутрь) дает возможность использовать его пациентам с нарушением глотания.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания; хроническая ишемия головного мозга; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера; холина альфосцерат; Церпехол.

**Контакты:** Ольга Александровна Шавловская; [shavlovskaya@imsmu.ru](mailto:shavlovskaya@imsmu.ru)

**Для ссылки:** Шавловская ОА, Романов ИД, Бокова ИА. Холина альфосцерат в коррекции когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):128–134. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-128-134

## Choline alfoscerate in the correction of cognitive impairment

Shavlovskaya O.A.<sup>1</sup>, Romanov I.D.<sup>2</sup>, Bokova I.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>International University of Restorative Medicine, Moscow; <sup>2</sup>“MD-Clinic” medical centers, Moscow;  
<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
<sup>1</sup>8, Furmannyy lane, Build. 2, Moscow 105062, Russia; <sup>2</sup>11, Dmitrievskogo St., Moscow 111675, Russia; <sup>3</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

In preclinical and clinical studies, choline alfoscerate (CA) has proven to be highly effective in the correction of cognitive impairment (CI). The clinical effect of CA is seen in the improvement of mental activity, concentration, ability to remember and recall information, cognitive and behavioural responses, elimination of emotional instability and apathy. Experimental studies have shown the effectiveness of CA in preventing atrophic changes in the cerebral cortex. Based on several studies conducted on the use of CA in the treatment of CI, it can be concluded that oral administration of CA at a dose of 600 mg/day can be recommended both as monotherapy and as part of complex therapy in patients with cerebrovascular diseases such as chronic cerebral ischemia. As part of complex therapy for CI in Alzheimer's disease, a combination of CA at a dose of 1200 mg/day with donepezil at a dose of 10 mg/day may be recommended. Several studies have demonstrated the efficacy of CA in the treatment of post-COVID and post-traumatic CI. The efficacy of CA administration in the treatment of CI (including vascular dementia) following ischemic stroke and transient ischemic attacks has been demonstrated. When CA is taken, there is also a reduction in anxiety and depressive disorders, asthenia, the severity of pain symptoms and changes in coordination. The duration of therapy should be 60 to 90 days, depending on the severity of CI, followed by an observation phase of up to 2 years. For successful treatment with CA, it is necessary to carry out repeated courses of CI treatment. Today, a new drug Cerpechol (600 mg/7 ml) has appeared on the Russian market, which has all the effects of CA. The convenience of the new form (oral solution) makes it possible to use it in patients with swallowing disorders.

**Keywords:** cerebrovascular diseases; chronic cerebral ischemia; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease; choline alfoscerate; Cerpechol.

**Contact:** Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

**For reference:** Shavlovskaya OA, Romanov ID, Bokova IA. Choline alfoscerate in the correction of cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):128–134. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-128-134

В 1998 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве одного из важнейших нутриентов обозначило холин. В 2016 г. Европейское управление по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) установило суточную дозу холина для всех здоровых взрослых лиц, равную 400 мг [1]. Национальная медицинская академия США (National Academy of Medicine, NAM) и EFSA установили нормы потребления холина с учетом возраста (0–6 мес – 125 мг/сут, 7–12 мес – 150 мг/сут), пола (женщины – 425 мг/сут) и физиологических потребностей (беременность – 480 мг/сут, грудное вскармливание – 520 мг/сут) [2].

Самым известным холинергическим соединением, предшественником нейромедиатора ацетилхолина, является холина альфосцерат (ХА), или L- $\alpha$ -глицерилфосфорилхолин. ХА является предшественником ацетилхолина и источником фосфатидилхолина – важного компонента нейрональных клеточных мембран. Препарат активизирует ацетилхолинергическую нейротрансмиссию (в частности, за счет активизации функции рецепторного аппарата), повышает пластичность мембран нейронов, увеличивает церебральный кровоток, оптимизирует метаболизм центральной нервной системы.

Как в доклинических, так и в клинических исследованиях ХА (600 мг/сут) продемонстрировал свою высокую эффективность в отношении когнитивных функций (КФ). Клиническое действие ХА проявляется в улучшении умственной деятельности, концентрации внимания, способности запоминания и воспроизведения информации, познавательных и поведенческих реакций, устранении эмоциональной неустойчивости, апатии [3].

И в России, и за рубежом показана эффективность ХА у пациентов с когнитивными нарушениями (КН) разной степени выраженности, подтвержденная результатами мультицентровых плацебоконтролируемых исследований [4].

#### Экспериментальные исследования

В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что ХА способствует увеличению высвобождения ацетилхолина в гиппокампе крыс и, таким образом, способствует улучшению памяти и обучения животным [5]. Также в эксперименте на крысах было показано [6], что воздействие стрессового фактора (постоянный шум по 3 ч в течение 7 дней) ведет к снижению функции памяти, повышению уровня гормона стресса, потере слуха и повреждению нейронов головного мозга. В гиппокампе таких животных наблюдались повышенная экспрессия интерлейкина 1 $\beta$  и сниженная экспрессия холинацетилтрансферазы. На фоне перорального приема ХА (400 мг/кг) в одной из групп крыс было продемонстрировано улучшение функции памяти по сравнению с другими животными, что указывает на нейропротекторный эффект ХА. Авторы заключили [6]: в данном

исследовании на животной модели стресса продемонстрирован защитный эффект ХА в отношении когнитивных дисфункций путем опосредованного стимулирования дифференцировки нейронов.

В 2022 г. в одном из проведенных исследований пациентам (n=33) с мягкими КН проводили количественную электроэнцефалографию (кЭЭГ) в состоянии покоя и сравнивали полученные результаты с соответствующими показателями здоровых испытуемых (n=18) [7]. При мягких КН отмечена сниженная альфа-мощность по сравнению с контрольной группой. Пациенты с мягкими КН получали ХА перорально (400 мг 2 раза в день) в течение 2 мес с последующей записью кЭЭГ. На фоне приема ХА наблюдалось снижение тета- и дельта-мощности теменной и височной долей и увеличение альфа-спектра мощности затылочных долей. Авторы выявили тенденцию к улучшению биоэлектрической активности головного мозга после введения ХА [7]. Полученные результаты продемонстрировали, что прием ХА оказывает положительное влияние на пациентов с мягкими КН, что обуславливает целесообразность проведения кЭЭГ-мониторинга для оценки терапевтического эффекта ХА.

#### Зарубежные исследования по оценке эффективности ХА в терапии КН при болезни Альцгеймера

Изменения холинергической передачи в головном мозге в значительной степени способствуют формированию выраженных КН (деменции) при болезни Альцгеймера (БА). Во многих исследованиях продемонстрирована возможность восстановления холинергической передачи посредством назначения ХА.

В 2014 г. было проведено многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое и двойное слепое клиническое исследование ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) [8]. Под наблюдением находились пациенты (n=210) в возрасте от 59 до 93 лет (средний возраст – 77 $\pm$ 7 лет) с БА, страдающие цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), из них завершили 2-летнее наблюдение 113 пациентов. В исследовании ASCOMALVA была дана оценка эффективности комбинированной терапии донепезил (10 мг/сут) + ХА (1200 мг/сут) в сравнении с комбинацией донепезил (10 мг/сут) + плацебо (ПЛ) у пациентов с КН. КФ оценивали, используя Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и когнитивную подшкалу Шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale, ADAS-Cog). Для оценки основной деятельности использовали Тест базовой активности в повседневной жизни (Basic Activities of Daily Living, BADL), для оценки повседневной инструментальной деятельности – Тест инструментальной активности в повседневной жизни

(Instrumental Activities of Daily Living, IADL). Поведенческие симптомы оценивали с помощью нейропсихиатрического обследования (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPI-Q). В течение 24-месячного периода наблюдения на фоне терапии донепезилом у пациентов отмечено умеренное ухудшение всех исследованных показателей, тогда как в группе пациентов, принимавших донепезил + ХА, напротив, выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей. Авторы сделали вывод [8]: полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация ХА с ингибитором ацетилхолинэстеразы центрального действия донепезилом может повысить эффективность холинергической терапии при БА с сопутствующим ишемическим повреждением сосудов головного мозга.

При МРТ-исследовании у пациентов с БА наблюдается значительная атрофия гиппокампа (снижение объема вещества на 30–40%). В 2020 г., придерживаясь протокола ASCOMALVA (группы донепезил + ХА и донепезил + ПЛ), состояние пациентов ( $n=113$ ) с БА оценивали через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42 и 48 мес после окончания лечения, а также части пациентов ( $n=56$ ) был проведен МРТ-анализ объема серого и белого вещества, спинномозговой жидкости [9]. В ходе проведенного исследования получено: 1) в группе донепезил + ПЛ наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение объема серого вещества по сравнению с исходным уровнем на 2-м и 3-м годах лечения; 2) на фоне лечения донепезилом + ХА статистически значимые различия в объеме серого вещества по сравнению с исходным уровнем выявлены только на 3-м году лечения; 3) различия между двумя группами по объему серого вещества были статистически значимыми в течение первых 2 лет лечения. Уменьшение объема белого вещества в сравниваемых группах не имело статистически значимых различий. В проведенном морфометрическом анализе парагиппокампальной извилины, базальных ганглиев, лобной коры (верхняя и средняя лобные извилины) выявлена тенденция к церебральной атрофии. В группе пациентов, получавших донепезил + ХА, отмечено, что атрофия развивалась более медленными темпами. Была получена статистически значимая корреляция между уменьшением атрофии областей мозга (гиппокамп, миндалина) и нейропсихологическими тестами. Авторами сделаны выводы [9]: 1) в лечении КН, связанных с поражением сосудов головного мозга, следует назначать комбинированную терапию – ингибитор ацетилхолинэстеразы центрального действия (донепезил) + холинергический предшественник (ХА); 2) при комбинированном лечении донепезилом + ХА наблюдается синергетический эффект, который следует учитывать в терапии БА, ассоциированной с повреждением сосудов головного мозга.

В 2022 г. в рамках исследования ASCOMALVA были проанализированы симптомы депрессии у пациентов с БА ( $n=90$ ) с использованием нейропсихиатрического обследования в начале и через 3, 6, 9, 12, 18, и 24 мес лечения [10]. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от терапии: первая ( $n=45$ ) получала донепезил (10 мг/сут) + ХА (1200 мг/сут), вторая ( $n=45$ ) – донепезил (10 мг/сут) + ПЛ. На основании исходных результатов MMSE пациенты также были разделены на три группы: с тяжелыми нарушениями (<15 баллов); с умеренными нарушениями (16–19 баллов); с легкими / умеренно выра-

женными нарушениями (20–24 балла). По результатам анализа авторы сделали вывод [10]: пациенты, получавшие донепезил + ХА, имели статистически значимо ( $p < 0,05$ ) менее выраженный уровень депрессии, чем пациенты, получавшие только донепезил. Испытуемые из группы с легкими и умеренными КН были более чувствительны к терапии донепезилом + ХА.

#### Отечественные исследования по оценке эффективности ХА в терапии КН при БА

В 2019 г. в одном из проведенных исследований дана оценка эффективности ХА (1200 мг/сут) при 3-месячном курсе терапии у пациентов ( $n=50$ ; средний возраст – 68,8 года) с мягким когнитивным снижением (МКС) амнестического типа, имеющих высокий риск развития БА [11]. Динамику состояния оценивали до начала лечения, на 45-й и 90-й день. Использовали следующие тесты и шкалы: MMSE, Батарейку тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), Шкалу деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS), тест рисования часов, Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT), тест запоминания 10 слов, тест отсроченного воспроизведения 10 слов. Пятнадцать пациентов получили два курса терапии в течение года (интервал между курсами составил в среднем 8,5 мес). Значительное улучшение КФ на фоне 1-го курса было достигнуто к 45-му дню исследования. В ходе исследования было отмечено, что через 7–9 мес после окончания 1-го курса терапии отмечается снижение КФ по используемым тестам. При сравнении показателей тестов к началу 2-го курса терапии (через 10–12 мес после окончания 1-го курса) с исходными было установлено, что состояние КФ сохранялось относительно «высоким» (т. е. выше, чем до начала терапии). Нежелательных явлений в ходе исследования не отмечено. Авторы сделали вывод [11]: эффект от одного курса терапии нестойкий, у пациентов с МКС на фоне БА целесообразно проводить повторный курс терапии ХА.

В 2022 г. в одном из исследований анализировалась динамика параметров клинко-иммунологической оценки состояния пациентов ( $n=30$ ; средний возраст –  $68,8 \pm 9,4$  года) с синдромом МКС амнестического типа на фоне 3-месячного курса терапии ХА (1200 мг/сут) с целью выявления предикторов эффективности терапии у лиц из группы риска развития БА [12]. Динамику состояния КФ оценивали, используя MMSE, BNT, иммунологические показатели – по уровню лейкоцитарной эластазы и  $\alpha 1$ -протеазного ингибитора. В ходе исследования выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) клинко-иммунологические корреляции между выраженностью улучшения КФ (MMSE, BNT) на 45-й и 90-й день терапии и повышением уровня лейкоцитарной эластазы после завершения курсовой терапии ХА. Авторы сделали вывод [12]: повышение уровня лейкоцитарной эластазы на фоне терапии ХА может рассматриваться как потенциальный маркер оценки эффективности ХА у пациентов с МКС амнестического типа.

Дана сравнительная оценка трехлетнего опыта наблюдения за динамикой показателей когнитивной дисфункции на фоне терапии ХА [13]. В течение трех лет были проведены три повторных 3-месячных курса терапии

ХА (1200 мг/сут), назначенные превентивно родственникам первой степени родства ( $n=30$ ) пациентов с БА. У обследованных родственников имелись синдромом МКС ( $n=9$ ), признаки когнитивной недостаточности ( $n=21$ ). В качестве группы сравнения обследовали родственников ( $n=32$ ), не получавших терапию. Динамику состояния оценивали, используя Шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale, CGI), MMSE, Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест). В группе родственников, получавших ХА, в 28,7% случаев отмечено обратное развитие синдрома МКС, в 66,7% – уменьшение выраженности когнитивной дисфункции. В группе лиц, получавших ХА, отмечено статистически значимое улучшение показателей MMSE и MoCA-теста, тогда как в группе родственников, не получавших терапию, установлено статистически значимое ухудшение показателей КФ. Положительный эффект от терапии ХА (по тесту CGI) был зафиксирован у 56,7% родственников. Авторы заключили [13]: результаты превентивной курсовой терапии ХА оказывают положительное воздействие на когнитивный статус у родственников первой степени родства пациентов с БА.

#### **Зарубежный опыт применения ХА в комплексной терапии КН у пациентов с ЦВЗ**

Постинсультные КН, как правило, имеют тенденцию к дальнейшему прогрессированию, ухудшая тем самым прогноз на восстановление. Сосудистые КН – крайне инвалидизирующее состояние, которое включает постинсультную деменцию и сосудистое когнитивное снижение, вызванные заболеванием мелких сосудов головного мозга (small vessel disease, SVD). КН, связанные с ЦВЗ, включая SVD, проявляются поэтапно, медленно прогрессируя и влияя на скорость обработки информации, комплексное внимание и лобно-исполнительные функции. Нарушения во фронтально-исполнительной области с большей вероятностью присутствуют при легкой форме сосудистых КН, чем при легких КН, связанных с БА, при которых наиболее заметным признаком является снижение эпизодической памяти [14]. Некоторыми исследователями ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и антагонист N-метил-D-аспартата мемантин рассматриваются как лекарственные средства для симптоматического лечения отдельных пациентов с деменцией и болезни мелких сосудов [15].

В 2020 г. проведено пилотное одноцентровое двойное слепое рандомизированное двухгодичное исследование CONIVaD (Choline Alphoscerate and Nimodipine in Vascular Dementia) [16]. Цель исследования – сравнительная оценка эффективности терапии КН в двух группах пациентов: первая группа ( $n=31$ ) получала комбинированную терапию антагонистом кальция нимодипином (90 мг/сут) + ХА (1200 мг/сут); вторая группа ( $n=31$ ) – монотерапию нимодипином (90 мг/сут). Длительность курса терапии составила 12 мес. В исследование вошли пациенты ( $n=62$ ; средний возраст –  $75,8 \pm 7,0$  года) с заболеванием мелких сосудов головного мозга, сопровождающимся сосудистой деменцией. Среди факторов риска в 74% случаев выявлена артериальная гипертензия, в 81% – гиперхолестерине-

мия, в 42% – инсульт в анамнезе, в 21% – сахарный диабет, в 61% – употребление алкоголя, в 43% – курение. Динамику статуса пациентов оценивали: 1) по шкалам функциональной активности – IADL, Шкале повседневной активности (Activities of Daily Living scale, ADL), Шкале оценки инвалидности при деменции (Disability Assessment in Dementia scale, DAD); 2) по профилю качества жизни – Адаптированному к инсульту профилю воздействия болезни 30 (Stroke-Adapted Sickness Impact Profile 30, SA-SIP30); 3) по шкалам оценки настроения, поведения – Шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D), NPI-Q; 4) по результатам нейропсихологического тестирования – по MoCA-тесту, Клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating, CDR), тесту Рея на вербальную память (Rey Auditory-Verbal Learning test, RAVL), цветовому и словесному тесту Струпа (Color Word Stroop Test, CWST), тесту прокладывания пути (Trail Making Test, TMT), тесту символно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT). В ходе исследования были выбраны два теста-ориентира для оценки эффективности терапии сосудистой деменции – MoCA-тест и CDR. Исходные показатели MoCA-теста составляли  $18,7 \pm 4,3$  балла, CDR – 0,5 балла (82%), 1–2 балла (18%). Авторы [16] получили результат, что только у 20% пациентов отмечен отклик на терапию.

В 2021 г. в рамках проведенного исследования CONIVaD [17] пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа ( $n=31$ ) получала курс лечения в течение 1 года нимодипином (по 30 мг 3 раза в день) + ХА (по 600 мг 2 раза в день); вторая группа ( $n=31$ ) – нимодипин (по 30 мг 3 раза в день) + ПЛ. Пациенты проходили обследование исходно и через 12 мес. Положительная динамика после лечения по результатам MoCA-теста получена только в группе с ХА ( $19,9 \pm 3,2$  балла против  $18,7 \pm 4,3$  балла), в группе без ХА получена отрицательная динамика ( $18,1 \pm 4,6$  балла). В группе ХА отклик на терапию получен в 96% случаев, в группе без ХА – в 15%. Таким образом, целесообразно включение ХА в терапию сосудистых КН.

#### **Отечественные исследования по назначению ХА в терапии КН у пациентов с ЦВЗ**

В 2019 г. в рамках комплексной программы реабилитации пациентов ( $n=351$ ; средний возраст –  $58,6 \pm 2,2$  года), перенесших транзиторную ишемическую атаку, дана оценка эффективности ХА [18]. Пациенты были разделены на две группы: первая группа ( $n=94$ ) наряду с медицинской реабилитацией получала ХА (внутривенно капельно по 1000 мг/сут) в течение 10 дней (с двухдневным перерывом) с последующим пероральным приемом ХА (400 мг 3 раза в день) на протяжении 8 нед; вторая ( $n=257$ ) – только комплексную медицинскую реабилитацию. Длительность наблюдения за пациентами составила 12 мес. Для оценки динамики состояния пациентов использовали: MMSE, методику оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (CAH), Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire – EuroQol, EQ-5D-5L). В ходе исследования получено, что

у большей части пациентов по шкале MMSE отмечено улучшение КФ, достигшее статистической значимости ( $p < 0,05$ ) только у пациентов первой группы, принимавших ХА. Достигнутые изменения сохранялись на протяжении дальнейшего периода наблюдения. Авторами сделан вывод [18]: на фоне длительного приема ХА продемонстрирована высокая эффективность в отношении улучшения КФ, уменьшения выраженности эмоциональных расстройств, снижения числа случаев повторного острого цереброваскулярного события.

В рамках открытого наблюдательного исследования в 2020 г. была оценена эффективность ХА у пациентов ( $n=38$ ; возраст – от 55 до 80 лет), перенесших первый или повторный ишемический инсульт (ИИ) [19]. Всем пациентам назначался ХА (1200 мг/сут) в течение 30 дней. Динамика состояния оценивалась по нейропсихологическим шкалам: Вассермана (степень выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга) и батареи нейропсихологического исследования Лурья–Небраска («неречевая» когнитивная симптоматика). В результате проведенного курса терапии получена положительная динамика в состоянии речи, праксиса и мнестической функции. Авторы заключили [19]: 1) на фоне приема ХА (1200 мг/сут) отмечено улучшение состояния КН у пациентов, перенесших ИИ; 2) в терапии раннего и позднего восстановительного периодов ИИ следует назначать ХА (400 мг 3 раза в день) при длительности непрерывной терапии 6 мес.

В 2022 г. проведено исследование по оценке эффективности комплексной терапии с назначением ХА у пациентов ( $n=122$ ) с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) [20]. В первой группе ( $n=39$ ) в рамках комплексной терапии был назначен ХА (400 мг 3 раза в день) + этилметилгидроксиперидина сукцинат (ЭМГПС; по 1 таблетке 3 раза в день); во второй группе ( $n=41$ ) – ХА + ЭМГПС + физиотерапия; в третьей группе ( $n=42$ ) – ХА + ЭМГПС + физиотерапия + мануальная терапия. На фоне проведенной терапии с включением ХА отмечены статистически значимые ( $p < 0,01$ ) изменения в динамике пациентов: уменьшение выраженности головной боли на 62,7%, астении – на 59,0%, вестибулоатактического синдрома – на 48,9%, нивелирование КН (улучшение памяти и концентрации внимания) – на 39,2%. Авторами сделан вывод [20]: с целью повышения эффективности реабилитационных мероприятий пациентов с ХИГМ в программу медицинской реабилитации в амбулаторных условиях необходимо включать ХА.

#### Опыт применения ХА у больных с посттравматической энцефалопатией

В одно из исследований были включены пациенты ( $n=66$ ; средний возраст – 62,3±5,7 года), перенесшие легкую и среднетяжелую черепно-мозговую травму (ЧМТ) за 6 мес – 3 года до включения в исследование [21]. Пациенты первой группы ( $n=34$ ) находились в отдаленном периоде легкой ЧМТ, во вторую группу ( $n=32$ ) вошли пациенты с последствиями среднетяжелой ЧМТ. Всем больным назначали внутривенно капельно ХА (1000 мг/сут) в течение 10 дней (с двухдневным перерывом) и с последующим приемом ХА внутрь (400 мг 3 раза в день) на протяжении 4 нед. Статус оценивали, используя MMSE, САН, тест Гамильто-

на, Шкалу общего клинического впечатления и опросник EQ-5D. В исследовании получена положительная динамика по исследуемым тестам, в особенности по шкале MMSE; было продемонстрировано статистически значимое улучшение памяти ( $p < 0,05$ ). Эффект ХА был несколько выше в группе пациентов с легкой ЧМТ в анамнезе. Авторы заключили [21]: данное исследование подтвердило положительное терапевтическое действие ХА у пациентов в отдаленном периоде легкой и среднетяжелой закрытой ЧМТ, в том числе на нарушенные высшие психические и двигательные (координаторные) функции, а также показатели скорости когнитивных и моторных операций. Таким образом, продолжительность терапии у данной категории больных должна быть не менее 6 нед.

#### Опыт назначения ХА в терапии постковидного когнитивного дефицита

Частота развития когнитивного дефицита в рамках постковидного синдрома может достигать 80%. В одном из исследований дана оценка эффективности и безопасности ХА и комбинированного препарата (ЭМГПС + витамин В<sub>6</sub>) в терапии тревожно-депрессивных расстройств и КН у больных, перенесших подтвержденный COVID-19 давностью 1–13 мес (в среднем 5,4 мес) [22]. Все вошедшие в исследование пациенты ( $n=100$ , средний возраст – 49,71±11,10 года) были разделены на две группы: первая группа ( $n=50$ , средний возраст – 45,54±11,09 года), с преобладанием тревожно-депрессивных расстройств, получала ЭМГПС + витамин В<sub>6</sub> (по 1 таблетке 3 раза в день); вторая группа ( $n=50$ , средний возраст – 53,86±9,52 года), с преобладанием УКН, – ХА по 600 мг/сут. КН оценивали по MoCA-тесту, FAB, тесту запоминания 10 слов. Длительность наблюдения составила 60 дней. На фоне приема ХА получены статистически значимые ( $p < 0,001$ ) изменения по MoCA-тесту (23,50±0,99 балла до лечения против 26,36±1,34 балла после лечения), по FAB (16,02±0,91 балла до лечения против 16,96±0,99 балла после лечения), в запоминании 10 слов при непосредственном воспроизведении (4,44±0,95 слова до лечения против 5,54±0,81 слова после лечения), при отсроченном воспроизведении (6,36±1,17 слова до лечения против 8,90±0,74 слова после лечения). Авторы пришли к заключению [22]: на фоне терапии ХА выявлено значимое снижение частоты и выраженности КН.

В настоящее время разработана новая форма ХА (Церпехол) в виде лекарственной формы раствор для приема внутрь 600 мг / 7 мл [23]. Среди прочих назначений Церпехол рекомендован при последствиях цереброваскулярной недостаточности или первичных и вторичных КН (характеризующихся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации и инициативности, снижением концентрации внимания) у пожилых. Режим приема Церпехола: внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) 2 раза в сутки [23]. Применение такой формы повысит приверженность пациентов лечению и позволит использовать его у пациентов с нарушением глотания, для которых сложен прием препарата в таблетках [4]. Продолжительность лечения врач определяет индивидуально в зависимости от клинической картины и особенностей течения заболевания, возраста и переносимости препарата [23].

## Заключение

На основании ряда проведенных исследований можно заключить: 1) пероральный прием ХА (600 мг/сут) может быть рекомендован как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии у пациентов с ХИГМ [24]; 2) ХА (1200 мг/сут) в составе комплексной терапии с донепезилом (10 мг/сут) может быть рекомендован в терапии КН (мягких и умеренных) при БА; 3) назначение ХА эффективно в терапии постковидных КН; 4) показана эффективность назначения ХА в терапии КН (в том числе со-

судистой деменции) после перенесенного ИИ, транзиторной ишемической атаки; 5) назначение ХА эффективно в терапии посттравматической энцефалопатии с КН.

На фоне приема ХА уменьшаются тревожно-депрессивные нарушения, проявления астении, выраженность болевых симптомов и координаторных изменений. Длительность терапии должны составлять от 60 до 90 дней в зависимости от выраженности КН, с последующим периодом наблюдения за пациентом до 2 лет. Для успешной терапии КН необходимо проводить повторные курсы лечения ХА.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kansakar U, Trimarco V, Mone P, et al. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 7;14:1148166. doi: 10.3389/fendo.2023.1148166
- Derbyshire E, Obeid R, Schön C. Habitual Choline Intakes across the Childbearing Years: A Review. *Nutrients*. 2021 Dec 8;13(12):4390. doi: 10.3390/nu13124390
- Чугунов АВ, Пышкина ЛИ, Осмаева ЗХ. Коррекция постинсультных когнитивных и двигательных нарушений. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(9):584-9. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589 [Chugunov AV, Pyshkina LI, Osmayeva ZKh. Correction of post-stroke cognitive and motor disorders. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2020;4(9):584-9. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589 (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 [Parfenov VA. Management of patients with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.)].
- Ajenikoko MK, Ajagbe AO, Onigbinde OA, et al. Review of Alzheimer's disease drugs and their relationship with neuron-glia interaction. *IBRO Neurosci Rep*. 2022 Nov 19;14:64-76. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.11.005
- Jeong Yu H, Lin Kim Y, Jung Kim M, et al. The effect of choline alfoscerate on non spatial memory and neuronal differentiation in a rat model of dual stress. *Brain Res*. 2022 Jul 1;1786:147900. doi: 10.1016/j.brainres.2022.147900. Epub 2022 Apr 6.
- Han SH, Chul Youn Y. Quantitative electroencephalography changes in patients with mild cognitive impairment after choline alfoscerate administration. *J Clin Neurosci*. 2022 Aug;102:42-8. doi: 10.1016/j.jocn.2022.06.006. Epub 2022 Jun 14.
- Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 3:S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150
- Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):317-29. doi: 10.3233/JAD-190623
- Carotenuto A, Fasanaro AM, Manzo V, et al. Association Between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in the Treatment of Depression in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2022 May 23;6(1):235-43. doi: 10.3233/ADR-200269
- Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;1(75):18-22. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22 [Kolykhalov IV, Gavrilova SI. Prolonged alfoscerate effects in patients with the syndrome of amnesic mild cognitive impairment. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2019;1(75):18-22. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22 (In Russ.)].
- Колыхалов ИВ, Андросова ЛВ, Гаврилова СИ. Клинико-иммунологические эффекты холина альфосцерата при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11-2):5966. doi: 10.17116/jnevro202212211259 [Kolykhalov IV, Androsova LV, Gavrilova SI. Clinical and immunological effects of choline alfoscerate in the treatment of amnesic type mild cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11-2):59-66. doi: 10.17116/jnevro202212211259 (In Russ.)].
- Селезнева НД, Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия*. 2020;18(1):6-15. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15 [Selezneva ND, Kolykhalov IV, Gavrilova SI. A comparative prospective multidisciplinary research of efficiency of choline alfoscerate in prevention of cognitive deficiency progressing in relatives of patients with Alzheimer's disease. *Psikhiatriya = Psychiatry*. 2020;18(1):6-15. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15 (In Russ.)].
- Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr Opin Neurol*. 2021 Apr 1;34(2):246-57. doi: 10.1097/WCO.0000000000000913
- Smith EE, Barber P, Field TS, et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD)5: Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020 Nov 11;6(1):e12056. doi: 10.1002/trc2.12056
- Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Mar;32(3):449-57. doi: 10.1007/s40520-019-01229-z. Epub 2019 May 30.
- Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Efficacy and Safety of the Association of Nimodipine and Choline Alfoscerate in the Treatment of Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. The CONIVaD Trial. *Drugs Aging*. 2021 Jun;38(6):481-91. doi: 10.1007/s40266-021-00852-8. Epub 2021 Apr 15.
- Костенко ЕВ, Петрова ЛВ. Транзиторные ишемические атаки: их значимость в прогрессировании цереброваскулярных заболеваний и актуальные вопросы медицинской реабилитации. *Медицинский совет*. 2019;(9):22-30. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-22-30 [Kostenko EV, Petrova LV. Transient ischemic attacks: their importance in the progression of cerebrovascular diseases and topical issues of medical rehabilitation. *Meditsinskii sovet = Medical Council*. 2019;9:22-30. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-22-30 (In Russ.)].

19. Шишкова ВН, Малюкова НГ, Токарева РБ. Изучение эффективности препарата Церетон в комплексной нейрореабилитационной терапии. *Лечебное дело*. 2020;(1):55-62. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12193 [Shishkova VN, Maluykova NG, Tokareva RB. The study of Cereton efficacy in complex neurorehabilitation therapy. *Lechebnoe delo*. 2020;(1):55-62. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12193 (In Russ.)].
20. Черевашенко ЛА, Дадова ЛЮ, Цогоев АС и др. Физические факторы в медицинской реабилитации пациентов с хронической ишемией головного мозга на амбулаторном этапе. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(6-2):12-8. doi: 10.17116/kurort20229906212 [Cherevashchenko LA, Dadova LYu, Tsogoev AS, et al. Physical factors in the medical rehabilitation of patients with chronic cerebral ischemia in the outpatient stage. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2022;99(6-2):12-8. doi: 10.17116/kurort20229906212 (In Russ.)].
21. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Ганжула ПА и др. Комплексная реабилитация пациентов с посттравматической энцефалопатией с применением Церепро в амбулаторных условиях. *Лечебное дело*. 2013;(2):92-102. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20452162> [Kostenko EV, Petrova LV, Ganzhula PA, et al. Cerepro as a Part of Complex Rehabilitation of Outpatients with Posttraumatic Encephalopathy. *Lechebnoe delo*. 2013;(2):92-102. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20452162> (In Russ.)].
22. Боголепова АН, Осиновская НА, Коваленко ЕА, Махнович ЕВ. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93 [Bogolepova AN, Osinovskaya NA, Kovalenko EA, Makhnovich EV. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93 (In Russ.)].
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Церпехол. Доступно по ссылке: <https://ozonpharm.ru/catalog/tserpekhol/> [Instructions for medical use of the drug Cerpechol. Available from: <https://ozonpharm.ru/catalog/tserpekhol/> (In Russ.)].
24. Шавловская ОА. Опыт применения препарата Церетон (холин альфосцерат) в клинической практике. *РМЖ*. 2011;19(9):557-61. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168653> [Shavlovskaya OA. Using experience medicine drug Cereton (choline alfoscerate) in clinical practice. *RMZh*. 2011;19(9):557-61. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168653> (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
07.09.2023/16.11.2023/17.11.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Ozon. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>  
Романов И.Д. <https://orcid.org/0009-0003-0874-2834>  
Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>