

Холина альфосцерат: поддержка когнитивных функций у пожилых пациентов с сосудистыми нарушениями



Литвинова С.В.¹, Кочетков А.И.¹, Остроумова Т.М.^{1,2}, Остроумова О.Д.^{1,3}

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

²кафедра нервных болезней и ³кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4

Когнитивные нарушения (КН) занимают особое место среди медико-социальных проблем современной геронтологии, оказывая непосредственное влияние как на продолжительность, так и на качество жизни пожилых людей.

Одним из важных патогенетических механизмов в развитии когнитивной дисфункции выступает холинергический дефицит, который наблюдается как при сосудистой патологии головного мозга, так и при болезни Альцгеймера. Данный дисбаланс не только усугубляет когнитивное снижение, но и нарушает сложные механизмы регуляции церебральной гемодинамики. В этом контексте особый терапевтический интерес представляет холина альфосцерат — уникальная молекула, служащая предшественником одновременно ацетилхолина и структурных фосфолипидов мембран нейронов и их рецепторного аппарата.

Многочисленные клинические исследования убедительно демонстрируют способность холина альфосцерата обеспечивать статистически значимое улучшение когнитивных функций, снижать риск трансформации умеренных КН в выраженную деменцию и замедлять прогрессирование деменции. Особенно впечатляющие результаты наблюдаются при комбинации препарата с ингибиторами ацетилхолинэстеразы: синергический эффект не только проявляется в улучшении нейропсихологических показателей, но и находит отражение в объективных данных нейровизуализации, свидетельствующих о замедлении темпов церебральной атрофии.

Благодаря оптимальному профилю безопасности и хорошей переносимости холина альфосцерат зарекомендовал себя как перспективное средство для превентивной терапии и длительного лечения КН в клинической практике.

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

Контакты: Алексей Иванович Кочетков; ak_info@list.ru

Для цитирования: Литвинова С.В., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Холина альфосцерат: поддержка когнитивных функций у пожилых пациентов с сосудистыми нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):106–113. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-106-113>

Choline alfoscerate: support of cognitive function in elderly patients with vascular disorders

Litvinova S.V.¹, Kochetkov A.I.¹, Ostroumova T.M.^{1,2}, Ostroumova O.D.^{1,3}

¹Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Nervous Diseases and ³Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 4, Moscow 119021, Russia

Cognitive impairment (CI) occupies a special place among the medical and social problems of modern gerontology, directly affecting both the duration and quality of life of older people.

One of the important pathogenetic mechanisms in the development of cognitive dysfunction is cholinergic deficiency, which is observed in both cerebrovascular pathology and Alzheimer's disease. This imbalance not only exacerbates cognitive decline, but also disrupts the complex mechanisms of cerebral haemodynamic regulation. In this context, choline alfoscerate is of particular therapeutic interest. It is a unique molecule that serves as a precursor to both acetylcholine and the structural phospholipids of neuronal membranes and their receptor apparatus.

Numerous clinical studies convincingly demonstrate the ability of choline alfoscerate to provide statistically significant improvement in cognitive function, reduce the risk of mild CI transforming into dementia, and slow the progression of dementia. Particularly impressive results are observed when the drug is combined with acetylcholinesterase inhibitors: the synergistic effect is not only manifested in improved neuropsychological parameters, but is also reflected in objective neuroimaging data, indicating a slowdown in the rate of cerebral atrophy.

Thanks to its optimal safety profile and good tolerability, choline alfoscerate has proven itself to be a promising agent for preventive therapy and long-term treatment of CI in clinical practice.

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

Contacts: Alexey Ivanovich Kochetkov; ak_info@list.ru

For citation: Litvinova SV, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Ostroumova OD. Choline alfoscerate: support of cognitive function in elderly patients with vascular disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(6):106–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-106-113>

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем в геронтологической практике, напрямую влияя на продолжительность и качество жизни населения [1]. Как показывают популяционные исследования Всемирной организации здравоохранения, частота встречаемости деменции прогрессивно увеличивается с возрастом [2]. Если среди населения 60–64 лет этот показатель не достигает и 1,5%, то в возрастной группе 65 лет и старше в странах Европы и Америки он составляет примерно 8% [2]. Наиболее высокая распространенность отмечается в группе лиц старше 90 лет, где она превышает 36% [2]. Данные исследования Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) свидетельствуют, что в 2019 г. в мире было зафиксировано 57,4 млн случаев деменции [3]. По прогнозам экспертов, при сохранении текущих тенденций к 2050 г. этот показатель может достигнуть 152,8 млн человек [4].

Подавляющее большинство случаев деменции (70–80%) связаны с болезнью Альцгеймера (БА), цереброваскулярными заболеваниями или их сочетанием, причем смешанные формы встречаются чаще, чем изолированные патологии [5]. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и другие сосудистые факторы риска повышают вероятность развития как сосудистой деменции, так и БА [6, 7]. Патогенетически эти процессы тесно взаимосвязаны: бета-амилоид нарушает мозговой кровоток, а ишемия, ассоциированная с сосудистыми факторами, в свою очередь усиливает образование амилоидных бляшек и снижает их клиренс при участии гематоэнцефалического барьера [8, 9].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) является ключевым патологическим процессом в развитии сосудистых КН [8]. Ее основные причины – атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие состояния, приводящие к устойчивому снижению мозгового кровотока [6, 7]. Это провоцирует каскад патологических реакций: энергетический дефицит нейронов, эксайтотоксичность глутамата, кальциевый дисбаланс и оксидативный стресс, что в итоге вызывает диффузное повреждение вещества головного мозга [10].

Особую значимость имеет холинергический дефицит, наблюдаемый при многих типах деменции, который не только усугубляет КН, но и нарушает регуляцию церебрального кровотока [11]. Холинергическая дисфункция является ключевым звеном формирования как развернутой деменции, так и более ранних, додементных стадий когнитивного снижения [11]. Таким образом, современные терапевтические стратегии должны быть направлены не только на коррекцию сосудистых факторов риска,

но и на восстановление нейромедиаторного баланса и защиту нейронов от ишемического повреждения. В связи с этим особый интерес представляет холина альфосцерат – предшественник ацетилхолина и фосфатидилхолина, эффективность и хороший профиль безопасности которого обосновывают его применение у данной категории пациентов.

Роль холинергической системы в когнитивном функционировании

Холинергическая система является одной из ключевых нейромедиаторных систем, обеспечивающих регуляцию высших мозговых функций [12, 13]. Основным медиатором выступает ацетилхолин, синтезируемый в холинергических нейронах из холина и ацетил-КоА при участии фермента холинацетилтрансферазы [13]. Анатомическим ядром системы является базальное ядро Мейнерта, которое обеспечивает холинергическую иннервацию коры больших полушарий и гиппокампа, а медиальный септальный комплекс формирует проекции в гиппокамп, критически важные для процессов консолидации памяти [13].

Физиологическое влияние ацетилхолина на когнитивные процессы реализуется через несколько механизмов [14]. Через модуляцию NMDA-рецепторов (от англ. N-methyl-D-aspartate) ацетилхолин усиливает синаптическую пластичность, в частности долговременную потенциацию в гиппокампе, что составляет нейрофизиологическую основу обучения и памяти [14]. Посредством активации никотиновых рецепторов (подтипов $\alpha 4\beta 2$ и $\alpha 7$) он оптимизирует соотношение сигнал/шум в коре больших полушарий, улучшая селективное внимание и обработку информации [14]. Кроме того, через мускариновые рецепторы (подтипы M1 и M3) ацетилхолин регулирует церебральную гемодинамику, обеспечивая адекватное кровоснабжение активно работающих нейрональных ансамблей [14].

С возрастом в мозге естественным образом развивается холинергическая дисфункция: снижается синтез ацетилхолина, уменьшается плотность холинергических рецепторов и ослабевают соответствующие нейронные связи [15]. Патологические состояния, такие как БА и ХИГМ, не просто наслаиваются на этот фон, а являются его катастрофическим усугублением, приводя к срыву функции и без того уязвимой системы. При этих заболеваниях наблюдаются дегенерация холинергических нейронов базального ядра Мейнерта, снижение активности холинацетилтрансферазы на 40–90% и нарушение корково-подкорковых связей [16]. Это приводит к дисрегуляции церебрального кровотока и нарушению структурно-функционального статуса нейроваскулярной единицы [17].

Восстановление холинергической передачи с помощью препаратов холиномиметического действия способствует улучшению синаптической пластичности, нормализации нейроваскулярных взаимодействий, снижению эксайто-токсичности глутамата и стимуляции нейрогенеза в гиппокампе [17].

Таким образом, холинергическая система выступает интегративным звеном между сосудистыми и нейродегенеративными процессами, что объясняет клиническую эффективность коррекции холинергического дефицита при смешанных формах КН [12, 17].

Холина альфосцерат: фармакологические свойства и механизм действия

Холина альфосцерат — это современное ноотропное, нейропротективное и нейрометаболическое средство, которое является источником холина (витаминоподобного вещества) в биодоступной форме [18]. Холина альфосцерат обладает уникальными фармакологическими свойствами, обусловленными его молекулярной структурой, которая обеспечивает высокую биодоступность и эффективное проникновение через гематоэнцефалический барьер [18]. В отличие от свободного холина, который плохо усваивается мозгом, это соединение представляет собой сложную молекулу, в которой холин связан с глицерофосфатом [18]. Такая структура придает ей высокую липофильность, позволяя беспрепятственно диффундировать через липидные мембраны клеток, формирующих стенки капилляров мозга [18]. Таким образом, холина альфосцерат действует по принципу целевого транспорта, доставляя действующее вещество непосредственно в центральную нервную систему, где оно гидролизруется с высвобождением биологически активных компонентов [18].

Фармакологическое действие препарата реализуется через двойной механизм, объясняющий его комплексный эффект [18]. С одной стороны, он является прямым предшественником ацетилхолина, восполняя дефицит этого критически важного нейромедиатора, что напрямую ведет к улучшению синаптической передачи и ослаблению таких симптомов когнитивной дисфункции, как ухудшение памяти и внимания [18]. С другой стороны, его опосредованное действие связано со стимуляцией синтеза фосфатидилхолина — фундаментального структурного элемента клеточных мембран нейронов. Повышение уровня последнего способствует репарации поврежденных мембран, увеличивает их текучесть и стабильность. Это в свою очередь создает оптимальные условия для функционирования и восстановления холинергических рецепторов, опосредованно влияя на ключевое звено патогенеза. В итоге данный механизм повышает нейропластичность и обеспечивает долгосрочный нейропротективный эффект, направленный на сохранение и восстановление функций нервных клеток [18].

Холина альфосцерат применяется для терапии КН разной степени тяжести на фоне хронической цереброваскулярной патологии и БА, в том числе сочетающихся с психоэмоциональными реакциями [19]. В соответствии с положениями клинических рекомендаций «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» 2024 г. [20] схему терапии пациентов с БА на стадиях легкой

и умеренной деменции целесообразно дополнять холина альфосцератом. В частности, рекомендуется назначение холина альфосцерата с целью уменьшения выраженности симптомов когнитивной дисфункции в дополнение к базисной противодементной терапии, включающей ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин. Кроме того, использование данного препарата может представлять определенную перспективу в лечении КН смешанного генеза [20]. Также в клинических рекомендациях по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке 2024 г. [19] холина альфосцерат рекомендован к назначению взрослым пациентам в остром периоде ишемического инсульта с целью улучшения функционального исхода и восстановления неврологических функций.

Таким образом, холина альфосцерат подтверждает свой универсальный нейропротективный и нейровосстановительный потенциал, занимая значимое место как в стандартах лечения хронической нейродегенеративной патологии, так и в современной практике ведения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

На российском фармацевтическом рынке холина альфосцерат представлен препаратом Церепро® [21] в двух лекарственных формах: раствор для внутривенного и внутримышечного введения (250 мг/мл) и капсулы (400 мг). Наличие двух форм обеспечивает гибкость терапевтического подхода, позволяя врачу выбирать оптимальную схему в зависимости от остроты состояния пациента и этапа лечения.

При выборе врачом парентеральной формы препарата (при нахождении пациента в стационаре, предпочтении пациентом данного способа введения препарата или сложности перорального приема) стандартная схема терапии препаратом Церепро® предполагает начальный курс парентерального введения: по 1000 мг/сут внутривенно капельно или внутримышечно (медленно); рекомендуемая продолжительность курса парентерального применения обычно составляет 10 дней [21]. Для обеспечения непрерывности и удобства длительной терапии в последующем целесообразен переход на пероральную поддерживающую терапию с использованием капсул (400 мг), что особенно важно для пациента в амбулаторных условиях [21]. Таким образом, последовательное или самостоятельное применение каждой из форм позволяет адаптировать лечение к конкретным клиническим задачам, обеспечивая максимальную эффективность и приверженность терапии.

Доказательная база:

Эффективность холина альфосцерата при КН

Прием холина альфосцерата демонстрирует положительное влияние на память, внимание, исполнительные функции и общеклиническую картину у пациентов с сосудистыми КН [22, 23].

Клиническое исследование, проведенное Е.В. Костенко и соавт. [22], включало 90 пациентов с хроническими прогрессирующими цереброваскулярными нарушениями. Все участники были разделены на две группы: 1-я группа — 60 человек, перенесших ишемический инсульт, 2-я группа — 30 пациентов с диагнозом ХИГМ. Всем участникам помимо стандартной терапии был назначен холина альфосцерат (Церепро®) по схеме: начальный 10-дневный курс внутривенных инфузий по 1000 мг/сут с последующим 6-недель-

ным пероральным приемом по 1200 мг/сут. Для оценки результатов терапии использовался комплекс нейропсихологических и клинических шкал: Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС; Mini-Mental State Examination, MMSE), методика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН), Шкала депрессии Гамильтона, Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI), балльная оценка переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов).

После курса лечения Церепро® в обеих группах было выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций (КФ) по КШОПС. Так, суммарный балл по данной шкале к моменту завершения исследования статистически значимо увеличился: в 1-й группе – с $23,8 \pm 0,65$ до $25,0 \pm 0,81$ балла ($p < 0,05$), во 2-й группе – с $25,0 \pm 0,66$ до $27,1 \pm 0,8$ балла ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено уменьшение координаторных расстройств ($p = 0,036$ в 1-й группе), а также статистически значимое снижение выраженности астенических, эмоциональных и вегетативных нарушений по шкалам САН и субъективной оценки. Общая терапевтическая эффективность была отмечена у 100% пациентов. Также препарат Церепро® показал хороший профиль безопасности без развития серьезных нежелательных явлений [22].

Клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата (Церепро®) изучались в исследовании С.А. Румянцевой и соавт. [23] у 30 пациентов с ХИГМ, сопровождающейся КН. Капсулы Церепро® принимались больными в период с 1-го по 60-й день три раза в сутки по 400 мг (одна капсула). На фоне этого на 30-е и 60-е сутки тест запоминания 10 слов, тест на беглость речи и тест «Пятый лишний» пациенты выполняли статистически лучше ($p < 0,01$), чем в начале исследования. При оценке динамики выполнения пробы Мюнстерберга по времени на 30-е и 60-е сутки отмечалась четкая положительная динамика в виде уменьшения времени, необходимого для выполнения данной пробы, что объективно свидетельствует о положительном действии препарата на функциональную активность мозга и интегративные нейродинамические процессы. Побочные эффекты (кратковременная гиперемия лица, чувство жара, головная боль) были зарегистрированы лишь у 3,2% пациентов и не требовали отмены препарата, что указывает на хорошую переносимость терапии. Авторы сделали вывод, что холина альфосцерат является эффективным и безопасным средством для лечения КН у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией [23].

Важное доказательство, подтверждающее не только эффективность, но и пролонгированное действие холина альфосцерата, было получено в многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании А. Muratorio и соавт. [24]. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности применения холина альфосцерата и цитиколина у 112 пациентов с мультиинфарктной деменцией легкой и средней степени тяжести. Оба препарата назначались в дозе 1 г/сут внутримышечно в течение 90 дней, после чего за пациентами наблюдали еще 90 дней без терапии для оценки сохранения эффекта. Результаты показали, что у пациентов, получавших холина альфосцерат, по окончании лечения отмечалось значительное улучшение когнитивных и поведенческих функций,

а также способности к самообслуживанию. По окончании терапии преимущество было зафиксировано по Шкале оценки деменции Блесседа (Blessed Dementia Scale, BDS; $p < 0,01$), Шкале памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS; $p < 0,01$), Шкале быстрой оценки степени нарушения трудоспособности 2 (Rapid Disability Rating Scale 2, RDRS-2; $p < 0,05$) и по тесту простого копирования рисунков (Simple Drawing Copy, SDC; $p < 0,05$), а по окончании периода наблюдения – по шкалам BDS ($p < 0,01$), WMS ($p < 0,01$), Шкале клинической гериатрической оценки компании «Сандоз» (Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Rating Scale; $p < 0,01$) и жетонному тесту (Token test; $p < 0,01$) [24]. При этом у пациентов в обеих группах не отмечалось никаких побочных реакций или изменений лабораторных показателей.

Это исследование не только подтверждает эффективность холина альфосцерата при сосудистых КН, но и обосновывает клиническую целесообразность 3-месячных курсов терапии, эффект от которых сохраняется на протяжении как минимум последующих 3 мес, что особенно актуально для формирования долгосрочной стратегии ведения пациентов [24].

В 2023 г. были опубликованы результаты метаанализа, включавшего семь рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и одно проспективное когортное исследование [25]. Согласно результатам метаанализа, применение холина альфосцерата в комбинации с донепезилом значимо улучшало КФ [четыре РКИ; разница средних (РС) 1,72; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–3,25], функциональные показатели (три РКИ; РС 0,79; 95% ДИ 0,34–1,23) и поведенческие проявления (четыре РКИ; РС -7,61; 95% ДИ от -10,31 до -4,91). Также было установлено, что монотерапия холина альфосцератом обеспечивала значительное улучшение КФ по сравнению с плацебо или другими препаратами (РС 3,50; 95% ДИ 0,36–6,63). Таким образом, холина альфосцерат как в монотерапии, так и в комбинации с донепезилом продемонстрировал эффективность в улучшении когнитивных, функциональных и поведенческих показателей у пациентов с неврологическими нарушениями, связанными с цереброваскулярной патологией [25].

В современной неврологии акцент смещается с лечения уже развившейся деменции на максимально раннее вмешательство на стадии додементных КН. Крупные исследования последних лет подтверждают обоснованность назначения препаратов с нейротропным и нейрометаболическим действием, таких как холина альфосцерат (Церепро®), в качестве ранней терапевтической интервенции и стратегии профилактики прогрессирования когнитивного дефицита [25, 26].

Так, в 2025 г. опубликовано исследование, посвященное анализу влияния холина альфосцерата (в исследовании холина альфосцерат именовался L-α-глицерилфосфорилом) на риск развития деменции. Это масштабное общенациональное исследование включало 508 107 пациентов, у которых в период с 2013 по 2016 г. впервые диагностированы додементные КН [26]. Исследователи разделили этих пациентов на две группы: тех, кому назначали холина альфосцерат, и тех, кто его не получал, – основываясь на официальных записях о назначениях. Было установлено, что у пациентов, принимавших холина альфосцерат,

риск перехода от додементных КН к деменции, связанной с БА, был статистически значимо ниже на 10,1% [отношение рисков (ОР) 0,899; 95% ДИ 0,882–0,918]. Еще более выраженный защитный эффект был зафиксирован в отношении сосудистой деменции. В этой группе риск ее развития снизился на 16,8% (ОР 0,832; 95% ДИ 0,801–0,865). Особенно важно отметить, что в подгруппе пациентов моложе 65 лет холина альфосцерат продемонстрировал значимое снижение риска развития обоих типов деменции, подтверждая этим потенциальную пользу раннего начала терапии. Что касается вторичного исхода — риска инсульта, была выявлена интересная закономерность: статистически значимое снижение этого риска на фоне приема препарата наблюдалось только в той группе пациентов, у которых легкие КН не прогрессировали до стадии деменции [26].

На основании этих данных авторы исследования пришли к выводу, что холина альфосцерат является эффективным средством, снижающим риск конверсии легких КН как в БА, так и в сосудистую деменцию, а также уменьшающим риск инсульта. Это позволяет рассматривать его применение как превентивную лечебную стратегию для раннего терапевтического вмешательства на этапе додементных КН. В то же время ученые подчеркивают необходимость проведения в будущем крупномасштабных РКИ, в которых должно быть изучено влияние препарата на другие подтипы деменции и оценено его долгосрочное влияние на КФ [26].

Еще в одном исследовании показана эффективность применения холина альфосцерата в качестве терапии, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита до стадии деменции у лиц с высоким риском БА — пациентов с синдромом умеренного когнитивного снижения [27]. В проспективном сравнительном исследовании, проведенном Е.В. Пономаревой и соавт. в 2024 г. [27], трехлетнее наблюдение позволило получить статистически значимые данные о долгосрочном влиянии терапии холина альфосцератом на улучшение КФ и снижение скорости прогрессирования умеренных КН в деменцию. В исследовании приняли участие 100 пациентов, рандомизированных на две равные группы: основную (n=50) и группу сравнения (n=50). Участники основной группы ежегодно на протяжении трех лет получали курсовое лечение холина альфосцератом в дозе 1000 мг внутривенно капельно в течение 4 нед, в то время как в группе сравнения осуществлялось только регулярное медицинское наблюдение без активной фармакотерапии. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые различия в динамике КФ между группами. В основной группе прогрессирование когнитивного дефицита было зафиксировано лишь у 12,2% пациентов, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 39,1%. Коэффициент перехода умеренных КН в деменцию также был существенно ниже в группе активной терапии (8,2% против 26,1% в группе сравнения). Статистический анализ динамики когнитивных показателей по стандартизированным шкалам подтвердил статистически значимо более благоприятные результаты в терапевтической группе на всех этапах наблюдения (через 1, 2 и 3 года) с уровнем значимости $p < 0,05$. Авторы сделали вывод, что длительная терапия холина альфосцератом может рассматриваться как эффективная стратегия превентивного лечения для сни-

жения темпов прогрессирования или предотвращения развития деменции у пациентов из группы риска [27].

Таким образом, накопленная доказательная база позволяет рассматривать холина альфосцерат (Церепро®) не только как средство терапии уже сформировавшейся деменции, но и как перспективный препарат для раннего вмешательства и профилактики прогрессирования когнитивного дефицита у пациентов. Его назначение на стадии додементных нарушений может стать эффективной стратегией для сохранения когнитивного здоровья и торможения процесса формирования деменции.

Также холина альфосцерат продемонстрировал эффективность в отношении улучшения КФ и замедления темпов церебральной атрофии у пациентов с БА [28–32].

Так, например, в 2014 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) [28], целью которого была оценка эффективности комбинированной терапии ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом (10 мг/сут) и холинергическим предшественником холина альфосцератом (1200 мг/сут) в сравнении с монотерапией донепезилом (10 мг/сут) и плацебо у пациентов (n=210; средний возраст — 77 ± 7 лет) с БА и сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями [28]. Для оценки когнитивного статуса применялись КШОПС и когнитивная субшкала Шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale, ADAS-Cog), для оценки функциональной активности — Тест базовой активности в повседневной жизни (Basic Activities of Daily Living, BADL) и Тест инструментальной активности в повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living, IADL), а для анализа поведенческих нарушений — Опросник нейропсихиатрического обследования (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPI-Q). По итогам 24-месячного наблюдения в группе монотерапии донепезилом было зафиксировано умеренное, но закономерное ухудшение по всем оцениваемым параметрам. В то же время в группе комбинированной терапии (донепезил + холина альфосцерат) было продемонстрировано статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что добавление холина альфосцерата к терапии донепезилом потенцирует эффективность холинергической терапии у пациентов с БА на фоне цереброваскулярной патологии [28].

В 2020 г. дальнейший анализ в рамках того же протокола, включавший магнитно-резонансную томографию у части пациентов (n=56), был направлен на оценку влияния терапии на скорость церебральной атрофии [29]. Результаты показали, что в группе «донепезил + плацебо» статистически значимое уменьшение объема серого вещества по сравнению с исходным уровнем наблюдалось уже на 2-й год лечения, тогда как в группе «донепезил + холина альфосцерат» аналогичные изменения были зафиксированы лишь на 3-й год. Межгрупповые различия в динамике атрофии серого вещества были статистически значимыми в течение первых двух лет наблюдения, что свидетельствует о нейропротективном эффекте комбинации препаратов. Наиболее выраженное замедление атрофии было отмечено

в структурах, критически важных для памяти, — гиппокампе и миндалевидном теле, причем его степень коррелировала с улучшением результатов нейропсихологического тестирования [29].

В дополнительном анализе, проведенном в 2022 г., изучалось влияние терапии на выраженность депрессивной симптоматики по опроснику NPI-Q [30]. Пациенты, получавшие комбинацию донепезила и холина альфосцерата, продемонстрировали статистически значимо ($p < 0,05$) менее выраженные симптомы депрессии по сравнению с группой монотерапии. Наибольшая терапевтическая чувствительность к комбинированному лечению была отмечена в подгруппе пациентов с легкой деменцией (20–24 балла по КШОПС) [30].

Таким образом, серия исследований ASCOMALVA свидетельствует о наличии синергического эффекта при комбинации донепезила и холина альфосцерата, который проявляется не только в устойчивом улучшении когнитивных и функциональных показателей, но и в замедлении темпов церебральной атрофии, а также в редукции нейропсихиатрической симптоматики у пациентов с БА и сопутствующей цереброваскулярной патологией.

В исследовании 2019 г. изучалась эффективность трехмесячного курса терапии холина альфосцератом в дозе 1200 мг/сут у 50 пациентов (средний возраст — 68,8 года) с амнестическим типом мягкого когнитивного снижения и высоким риском развития БА [31]. Оценка состояния проводилась до лечения, на 45-й и 90-й день с использованием комплексного нейропсихологического тестирования [КШОПС; Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB); Шкала оценки деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS), тест рисования часов и др.]. Значительное улучшение КФ было зафиксировано уже к 45-му дню терапии. Наблюдение за 15 пациентами, получившими два курса лечения с интервалом 8,5 мес, показало, что, хотя через 7–9 мес после первого курса положительный эффект снижался, показатели КФ оставались выше исходного уровня. Побочных эффектов зарегистрировано не было. На основании результатов авторы пришли к выводу, что для поддержания эффекта у пациентов с мягким когнитивным снижением на фоне БА целесообразно проведение повторных курсов терапии холина альфосцератом [31].

В другом исследовании изучалась эффективность комбинации ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) и ноотро-

пов при лечении КН у пациентов с деменцией [32]. На основе анализа электронных медицинских карт медицинской системы университета были отобраны пациенты с легкой и умеренной деменцией, ранее не принимавшие препараты для терапии КН ($n=583$). Участники были разделены на две группы: группу получающих только ИХЭ и группу комбинированной терапии ИХЭ и ноотропами. Основным критерием эффективности было изменение КФ по КШОПС от исходного уровня через 300–400 дней после назначения ИХЭ. Дополнительные статистические анализы учитывали тип деменции, приверженность лечению и виды ноотропных препаратов. У пациентов с БА комбинированная терапия замедлила ухудшение показателей языковой субшкалы КШОПС по сравнению с монотерапией ИХЭ ($p=0,009$), особенно среди пациентов с высокой приверженностью лечению ($p=0,002$). Подгруппы, получавшие холина альфосцерат и экстракт гинкго билоба, продемонстрировали более значительное улучшение показателей языковой субшкалы КШОПС по сравнению с получавшими другие ноотропы ($p=0,001$). Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинации ИХЭ и ноотропов (холина альфосцерата) [32].

Заключение

Холина альфосцерат представляет собой высокоэффективное средство для поддержания КФ у пожилых пациентов с сосудистыми КН. Препарат демонстрирует двойной механизм действия: восполнение холинергического дефицита и нейропротективный эффект, что обеспечивает не только симптоматическое улучшение, но и замедление прогрессирования когнитивного снижения.

Клинические исследования подтверждают статистически значимое улучшение КФ, снижение риска конверсии умеренных КН в деменцию, а также синергический эффект холина альфосцерата в комбинации с базисными препаратами для терапии деменции. Холина альфосцерат показал способность замедлять темпы церебральной атрофии и улучшать нейропсихиатрическую симптоматику.

Доказанная эффективность, благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость делают холина альфосцерат (препарат Церепро®) ценным инструментом в комплексной терапии как на додементной стадии КН, так и на стадии деменции у пациентов пожилого возраста при сосудистых заболеваниях головного мозга и БА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чердак МА, Мхитарян ЭА, Шарашкина НВ и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):5-11. doi: 10.17116/jnevro20241240425
2. WHO: Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (accessed 14.01.2024).
3. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
4. Schwarzing M, Dufouil C. Forecasting the prevalence of dementia. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e94-e95. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00277-2
5. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.).
6. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA*. 2017;317(14):1443-50. doi: 10.1001/jama.2017.3090

7. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326-44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034
8. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
9. Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
10. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction — The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2019;15(1):158-67. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.222
11. Ковальчук ВВ. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(31):40-52. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-40-52
12. Kovalchuk VV. Cognitive Dysfunction: A Modern View of Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(31):40-52 (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-40-52
13. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
14. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res*. 2011;221(2):555-63. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.058
15. Ballinger EC, Ananth M, Talmage DA, Role LW. Basal Forebrain Cholinergic Circuits and Signaling in Cognition and Cognitive Decline. *Neuron*. 2016;91(6):1199-218. doi: 10.1016/j.neuron.2016.09.006
16. Hasselmo ME, Sarter M. Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):52-73. doi: 10.1038/npp.2010.104
17. Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982;217(4558):408-14. doi: 10.1126/science.7046051
18. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982;215(4537):1237-9. doi: 10.1126/science.7058341
19. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
20. Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glyceryl-phosphorylcholine) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(10):1070-9. doi: 10.2174/15672050113106660173
21. Клинические рекомендации. «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака». Год утверждения: 2024. Clinical Guidelines. "Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack". Approved: 2024 (In Russ.).
22. Клинические рекомендации. «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». Год утверждения: 2024. Clinical Guidelines. "Cognitive Impairments in the Elderly and Very Old". Approved: 2024 (In Russ.).
23. Регистр лекарственных средств. Церепро®. Доступно по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/drugs/cerepro-28453> Medicines Register. Cerepro®. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/cerepro-28453> (In Russ.).
24. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Артемова ИЮ и др. Опыт применения препарата «Церепро®» (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3):24-30.
25. Kostenko EV, Petrova LV, Artemova IYu, et al. The use of "Cerepro" (choline alfoscerate) in the treatment of outpatients with chronic progressive cerebrovascular disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(3):24-30 (In Russ.).
26. Румянцева СА, Кравчук АА, Рыжова ДД. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга. *PMJ*. 2007;(5):379.
27. Rumyantseva SA, Kravchuk AA, Ryzhova DD. Therapy of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2007;(5):379 (In Russ.).
28. Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A и др. Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с применением холина альфосцерата. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016;(2):53-60.
29. Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A, et al. A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-α-glycerylphosphorylcholine. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;(2):53-60 (In Russ.).
30. Sagaro GG, Traini E, Amenta F. Activity of Choline Alfoscerate on Adult-Onset Cognitive Dysfunctions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2023;92(1):59-70. doi: 10.3233/JAD-221189
31. Kim HK, Park S, Kim SW, et al. Association between L-α glycerylphosphorylcholine use and delayed dementia conversion: A nationwide longitudinal study in South Korea. 2. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12(4):100059. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100059
32. Пономарева ЕВ, Андросова ЛВ, Крынский СА, Гаврилова СИ. Эффективность и безопасность холина альфосцерата в превентивной терапии деменции у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения: результаты трехлетнего проспективного сравнительного исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):92-9. doi: 10.17116/jnevro202412404292
33. Ponomareva EV, Androsova LV, Krinsky SA, Gavrilova SI. Efficacy and safety of choline alfoscerate in the preventive therapy of dementia in elderly patients with Mild Cognitive Impairment: a three-year prospective comparative study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):92-9 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202412404292
34. 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
35. 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
36. 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;6(1):235-43. doi: 10.3233/ADR-200269
37. Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(1):18-22. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22
38. Kolykhalov IV, Gavrilova SI. Prolonged alfoscerate effects in patients with the syndrome of amnesic mild cognitive impairment. *Pacific Medical Journal*. 2019;(1):18-22 (In Russ.). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22
39. Kang M, Lee DB, Kwon S, et al. Effectiveness of Nootropics in Combination with Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Function in Mild-to-Moderate Dementia: Study Using Real-World Data. *J Clin Med*. 2022;11(16):4661. doi: 10.3390/jcm11164661

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
02.08.2025 / 13.10.2025 / 15.10.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflict of interest. 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.

Литвинова С.В. <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>
Кочетков А.И. <http://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>
Остроумова О.Д. <http://orcid.org/0000-0002-0795-8225>