

© Пономарева Е.В., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-62-72>

Эффективность холина альфосцерата в лечении пациентов с мягким когнитивным снижением амнестического типа: сравнительное проспективное исследование

Елена Валерьевна Пономарева

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Валерьевна Пономарева, elena-pon@hotmail.com

Резюме

Обоснование: вопросы ранней диагностики и терапии когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, сохраняют свою актуальность. **Цель исследования:** изучить ближайшие и отдаленные эффекты курсовой холинергической терапии (холина альфосцерат) у пациентов с амнестическим вариантом синдрома мягкого когнитивного снижения (аМКС). **Пациенты и методы:** в ходе открытого сравнительного проспективного исследования был проведен анализ динамики показателей когнитивного функционирования у 150 пациентов с аМКС при назначении инфузионного или перорального курса терапии в сопоставлении с группой контроля (без лечения). Все пациенты были разделены на три группы. Первая группа пациентов получила инфузионный курс холина альфосцерата (глиатилин), вторая — пероральный курс препарата (глиатилин), третья (группа контроля) лечение не получала. В работе использовались МРТ, клинико-психологический, психометрический, статистический методы. **Результаты:** показано, что курсовая терапия холина альфосцератом (ХА) оказывает положительное воздействие на когнитивное функционирование у пациентов с аМКС в обеих терапевтических группах. Наибольшая эффективность отмечалась у пациентов 1-й группы, которым в течение месяца проводился инфузионный курс терапии. У пациентов 2-й группы, принимавших холина альфосцерат внутрь в течение двух месяцев, также было отмечено улучшение когнитивных показателей, в то время как в группе контроля наблюдалось статистически достоверное снижение показателей когнитивного функционирования через 90 дней наблюдения в двух случаях (4%). Эта тенденция сохранялась через год катамнестического наблюдения. У пациентов 1-й группы сохранялись показатели улучшения когнитивного статуса по сравнению с исходным уровнем оставались на прежнем уровне в 41% случаев, у пациентов 2-й и 3-й группы — лишь в 28 и 2% соответственно. Через год катамнестического наблюдения только в 3-й группе у двух пациентов (4%) установлен диагноз болезни Альцгеймера. **Заключение:** длительное положительное воздействие холина альфосцерата на когнитивное функционирование позволяет рассматривать препарат в качестве возможной модели терапии, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у лиц с синдромом МКС.

Ключевые слова: синдром мягкого когнитивного снижения, лечение, холина альфосцерат, глиатилин

Для цитирования: Пономарева Е.В. Эффективность холина альфосцерата в лечении пациентов с мягким когнитивным снижением амнестического типа: сравнительное проспективное исследование. *Психиатрия*. 2023;21(1):62–72. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-62-72>

RESEARCH

UDC 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-62-72>

The Effectiveness of Choline Alfoscerate in the Treatment of Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment: A Comparative Prospective Study

Elena V. Ponomareva

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Elena V. Ponomareva, elena-pon@hotmail.com

Summary

Background: the issues of early diagnosis and therapy of cognitive disorders that do not reach the degree of dementia remain relevant. **The purpose** of the research was to study the immediate and long-term effects of course cholinergic therapy (choline alfoscerate, CA) in patients with an amnestic mild cognitive impairment (aMCI). **Patients and methods:** in the course of an open comparative prospective study, the dynamics of cognitive functioning indicators were analyzed in 150 patients with aMCI who received infusion or oral course therapy in comparison with the control group (without treatment). All patients were divided into 3 groups. The first group of patients received an infusion course of CA (Glatilil), the second group received an oral course of the drug (Glatilil), the third group (control) did not receive treatment. MRI, clinical-psychological, psychometric, statistical methods

were used in the study. **Results:** it has been shown that course therapy with CA has a positive effect on cognitive functioning in patients with aMCI in both therapeutic groups. The greatest effectiveness was observed in group 1 patients who underwent an infusion course of therapy for a month. In group 2 patients who took CA orally for 2 months, there was also an improvement in cognitive functions, however, in the control group there was a statistically significant decrease in cognitive functioning after 90 days of follow-up, in two cases (4%). This trend continued after a year of follow up. The indicators of improvement of cognitive status compared to the baseline level remained in 41% of cases in patients of group 1 and only in 28% and 2% in patients of group 2 and 3 respectively. Only in group 3 Alzheimer's disease was diagnosed in 2 patients (4%) after a year of follow-up. **Conclusion:** the long-term positive effect of CA on cognitive functioning allows us to consider the drug as a possible model of therapy aimed at preventing the progression of cognitive deficits and the development of dementia in people with aMCI.

Keywords: mild cognitive impairment, treatment, choline alfoscerate, Gliatilin

For citation: Ponomareva E.V. The Effectiveness of Choline Alfoscerate in the Treatment of Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Comparative Prospective Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):62–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-62-72>

ВВЕДЕНИЕ

Популяционные исследования последних десятилетий свидетельствуют об увеличении численности пациентов с когнитивными расстройствами среди лиц пожилого возраста [1]. Неуклонно растущая частота болезни Альцгеймера (БА) и особая тяжесть ее медико-социальных последствий делает задачу выявления пациентов на додементном этапе одной из приоритетных. Лица с амнестическим вариантом синдрома мягкого когнитивного снижения (аМКС) рассматриваются как группа высокого риска развития БА [2]. Поэтому они наиболее нуждаются в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции. Достижения современной нейрофизиологии и нейрорепаратологии показали важную роль холинергической системы в обеспечении когнитивных функций, недостаточность которой играет ключевую роль в патогенезе БА [3] и является обоснованием поиска методов холинергической терапии когнитивных нарушений.

Холина альфосцерат (ХА) — биосинтетический предшественник ацетилхолина, обладающий холиномиметическим действием с преимущественным влиянием на центральные холинорецепторы [4]. В организме он расщепляется на холин и глицерофосфат. ХА содержит 40% холина, который превращается в организме в фосфорилхолин — его метаболически активную форму, способную быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Он обеспечивает синтез фосфатидилхолина в нейрональных мембранах и тем самым улучшает функцию холинергических нейронов. Препарат обладает нейротропным мультимодальным действием, стимулирует метаболизм в центральной нервной системе (ЦНС), активизирует ретикулярную формацию. Его клинические эффекты многообразны: улучшение настроения, умственной деятельности, концентрации внимания, запоминания и способности к воспроизведению полученной информации, оптимизация познавательных и поведенческих реакций [5].

В настоящее время установлены следующие основные механизмы действия ХА: являясь донором ацетилхолина, препарат способствует восстановлению нейротрансмиссии, осуществляет репарацию

нейрональных мембран и уменьшает дегенерацию свободных жирных кислот. ХА увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, стимулирует синаптическую передачу; улучшает фосфолипидный и глицеролипидный синтез, функциональное состояние клеточных мембран; увеличивает массу тел рибосом и митохондрий; оказывает положительное влияние на процессы фосфорилирования и состояние цитоскелета нейронов [6, 7].

Цель исследования состояла в оценке долговременных эффектов лечения холина альфосцератом (ХА) пациентов с аМКС, получавших инфузионный или пероральный курс, в сравнении с группой контроля (без лечения).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Из 204 пациентов с аМКС (F06.7 по МКБ-10), наблюдавшихся с 2015 по 2020 гг. в отделении когнитивных расстройств отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ и не получавших терапию на протяжении 12 мес., были отобраны 150 человек.

Критерии включения в исследование: женщины (в постменопаузальном периоде) и мужчины в возрасте от 50 до 85 лет; оценка по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) более 26 баллов; жалобы на снижение памяти, подтверждаемые информантом (обычно членом семьи), и объективно выявляемые признаки легких когнитивных дисфункций (в тестах на исследование памяти и когнитивных сфер, которые обычно явно нарушаются при БА); признаки когнитивного дефицита, соответствующие 3-й стадии по шкале общего ухудшения состояния (Global Deterioration Scale, GDS) и оценке 0,5 балла по клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating, CDR); сохранность повседневной активности пациентов, хотя возможно легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и/или профессиональной деятельности; оценка по модифицированной шкале Хачински менее 4 баллов; получение письменного информированного согласия от пациента.

Критерии невключения: диагностированная деменция (по критериям DSM-IV, МКБ-10); неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу
Table 1. Distribution of patients by age and gender

Группы/Groups	1-я группа (инфузионная терапия)/Group 1 (infusion therapy) n = 50	2-я группа (пероральная терапия)/Group 2 (oral therapy) n = 50	3-я группа (контрольная)/Group 3 (control) n = 50
Параметры/Parameters			
Средний возраст (лет)/Average age (years)	64,2 ± 10,2 (50–90)	64,5 ± 9,7 (50–83)	66,7 ± 10,4 (51–92)
Пол/Gender:			
– мужчины/male	20 (40%)	27 (54%)	27 (54%)
– женщины/female	30 (60%)	23 (46%)	23 (46%)

метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция, инсульт, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС, неопластические и/или травматические повреждения головного мозга), системные заболевания, тяжелая органная патология, злокачественные экстрацеребральные опухоли; психические заболевания; ВИЧ-инфекция; сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания; алкоголизм и/или лекарственная зависимость; медикаментозная или иная интоксикация. Не включались пациенты с оценкой более 17 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS); уровнем систолического артериального давления 180 мм рт. ст., диастолического более 95 мм рт. ст.; дефицитом фолиевой кислоты и/или витамина B₁₂.

Всем пациентам до исследования были сделаны анализы крови и мочи, проведено МРТ- или КТ-исследование головного мозга. На момент включения в исследование признаков острой соматической патологии или декомпенсации хронического соматического заболевания, а также признаков недостаточности цианкобаламина и фолиевой кислоты выявлено не было.

Пациенты проходили клиническое, нейропсихологическое обследование до начала исследования, через 90 дней и 12 мес. проспективного наблюдения. На протяжении всего периода наблюдения пациенты не получали дополнительной прокогнитивной терапии.

Для оценки динамики показателей когнитивного функционирования применяли клинико-психопатологический, психометрический, катamnестический методы обследования. Психометрическая оценка всех пациентов проводилась до лечения (0-й день наблюдения), через 3 и 12 мес. с момента начала исследования.

Психометрический оценочный комплекс включал следующие инструменты: шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI); мини-тест оценки когнитивных функций (Mini Mental State Examination, MMSE); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA-test); тест произвольного запоминания 10 слов; Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT); тест рисования часов (Clock Drawing Test, CDT); тест запоминания 5 геометрических фигур; тест Бентона (Benton Test), субтест «звуковые» ассоциации и субтест «категориальные» ассоциации; общая шкала Маттиса

(Mattis dementia rating scale, MDRS), тест Г. Мюнстер-беpra (H. Munsterberg Test).

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoft Inc. Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев U-критерия Манна-Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 194 от 23.03.2014).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol # 194 from 23.03.2014).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах были включены 150 пациентов с аМКС. В зависимости от варианта курсовой терапии пациенты с аМКС были разделены на две терапевтические группы по 50 человек в каждой.

Пациентам 1-й группы проводился инфузионный курс терапии ХА. Препарат вводился в дозе 1000 мг в 100 мл физраствора внутривенно капельно, ежедневно, курсом по 20 инфузий в течение 28 дней.

Пациенты 2-й группы получали ХА внутрь по 400 мг три раза в день в течение 2 мес.

В контрольную группу вошли пациенты с аМКС, которые за период наблюдения терапию не получали.

Демографические показатели существенно не отличались в трех группах пациентов: в 1-й группе средний возраст составил 64,2 ± 10,2, во 2-й группе 64,5 ± 9,7, в 3-й группе — 66,7 ± 10,4. Среди пациентов 1-й группы было больше женщин (60%), во 2-й и 3-й группе несколько больше было мужчин (по 54%) (табл. 1).

Таблица 2. Оценка достоверности различий исходных среднегрупповых показателей когнитивного функционирования в изучаемых группах пациентов с аМКС**Table 2.** Assessment of significant differences in the initial average group indicators of cognitive functioning in the studied groups of aMCI patients

Шкалы и тесты/Scales and tests	Группы/Groups	Группа 1/Group 1	Группа 2/Group 2	Группа 3/Group 3	p
MMSE		28,3 ± 1,4	27,5 ± 1,7	27,9 ± 1,6	> 0,05
MoCA		26,1 ± 1,3	26,0 ± 1,6	25,8 ± 2,1	> 0,05
Тест запоминания 10 слов/Memorizing 10 words test		7,2 ± 1,2	7,2 ± 1,1	6,9 ± 1,2	> 0,05
Тест рисования часов/Clock Drawing Test		9,4 ± 1,1	9,0 ± 1,4	9,0 ± 1,1	> 0,05
Тест запоминания 5 фигур/Memorizing 5 geometric shapes test		4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,7	4,4 ± 0,8	> 0,05

Таблица 3. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) на 90-й день исследования**Table 3.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) on the 90th day of the study

Шкалы и тесты/Scales and tests	Группа 1/Group 1			Группа 2/Group 2			Группа 3/Group 3		
	День 0/ Day 0	День 90/ Day 90	p	День 0/ Day 0	День 90/ Day 90	p	День 0/ Day 0	День 90/ Day 90	p
	M ± SD	M ± SD		M ± SD	M ± SD		M ± SD	M ± SD	
MMSE	28,3 ± 1,4	29,2 ± 1,7	*	27,5 ± 1,7	27,0 ± 2,6	–	27,9 ± 1,6	27,0 ± 2,2	*
MoCA	26,1 ± 1,3	27,9 ± 1,8	*	26,0 ± 1,6	26,1 ± 2,2	–	25,8 ± 2,1	24,7 ± 2,4	*
Тест запоминания 10 слов/Memorizing 10 words test	7,2 ± 1,2	8,5 ± 1,4	*	7,2 ± 1,1	7,2 ± 1,3	–	6,9 ± 1,2	6,4 ± 1,5	*
Тест узнавания 12 слов/12-word recognition test	2,5 ± 2,3	2,0 ± 1,4	–	1,0 ± 1,1	1,2 ± 1,3	–	2,8 ± 1,9	2,6 ± 1,5	–
Бостонский тест называния/Boston naming test	51,6 ± 2,5	53,4 ± 2,3	*	50,9 ± 2,4	50,8 ± 3,2	–	50,5 ± 2,6	49,7 ± 3,4	*
Субтесты Теста Векслера/Wechsler's Scale, subtests 6:									
– повторение цифр в прямом порядке/digit span right	7,9 ± 1,5	8,7 ± 2,2	*	6,6 ± 0,9	6,7 ± 1,1	–	7,4 ± 1,2	7,2 ± 1,3	–
– повторение цифр в обратном порядке/digit span backward	5,8 ± 1,2	6,8 ± 1,7	*	5,3 ± 0,8	5,2 ± 0,9	–	5,2 ± 0,9	5,2 ± 1,3	–
Тест рисования часов/Clock Drawing Test	9,4 ± 1,1	9,5 ± 1,1	–	9,0 ± 1,4	8,8 ± 1,6	–	9,0 ± 1,1	8,5 ± 1,4	*
Тест запоминания 5 фигур/Memorizing 5 geometric shapes test	4,4 ± 0,7	4,9 ± 0,9	*	4,5 ± 0,7	4,6 ± 0,8	–	4,4 ± 0,8	3,9 ± 0,9	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	11,6 ± 1,6	12,3 ± 1,9	*	13,0 ± 1,4	13,1 ± 0,9	–	12,5 ± 1,3	11,9 ± 0,1	–
Шкала лобной дисфункции/Frontal Assessment Battery	14,9 ± 0,1	14,9 ± 0,4	–	14,5 ± 1,6	14,6 ± 1,4	–	13,3 ± 2,4	13,0 ± 0,1	–
Общая шкала Маттиса/Mattis Scale	24,5 ± 1,3	24,6 ± 2,1	–	24,0 ± 1,8	23,9 ± 1,9	–	23,2 ± 2,3	22,5 ± 2,4	*
Субтесты/Subtests:									
– «звуковые» ассоциации/sound associations	19,5 ± 5,5	21,5 ± 5,4	*	17,4 ± 2,9	17,8 ± 2,5	–	16,5 ± 4,1	16,0 ± 4,1	*
– «категориальные» ассоциации/categorical associations	19,7 ± 3,5	22,3 ± 4,3	*	18,2 ± 2,5	17,9 ± 3,0	–	16,7 ± 3,2	15,7 ± 3,9	*
Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test	17,8 ± 5,2	18,8 ± 4,6	*	22,0 ± 2,8	22,6 ± 3,2	–	18,0 ± 3,7	18,4 ± 3,9	–

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия выделены полужирным.Note: * — differences are significant ($p < 0.05$) in bold.

По данным психометрической оценки когнитивного функционирования на момент включения в исследование средние показатели по пяти основным шкалам не имели статистически значимых различий в трех сравниваемых группах (табл. 2).

По данным клинико-психометрического обследования через 3 мес. после включения в исследование статистически значимое улучшение когнитивных функций было выявлено у пациентов 1-й группы по показателям большинства шкал: MMSE и MoCA, субтестам «звуковые»

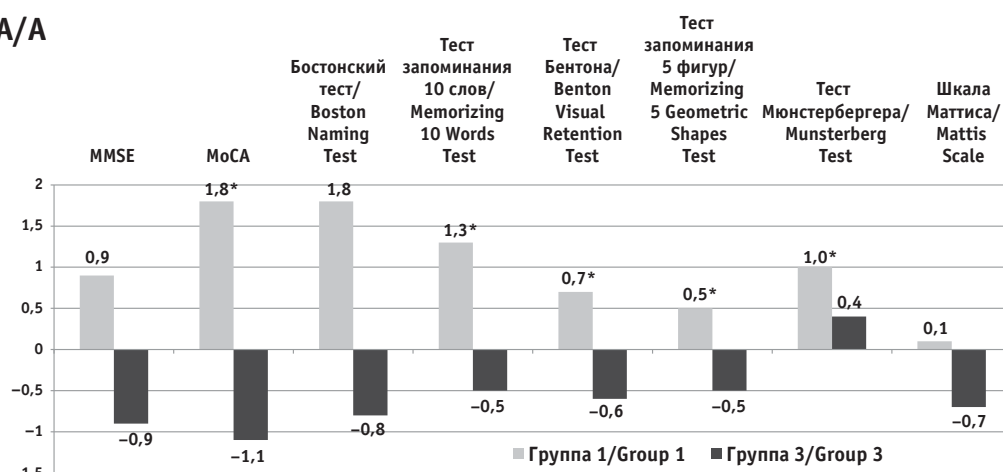
и «категориальные» ассоциации, по Бостонскому тесту называния, тесту произвольного запоминания 10 слов, тесту Векслера, тесту Бентона и Мюнстерберга, а также по тесту запоминания 5 геометрических фигур. Во 2-й группе через 3 мес. после начала лечения отмечалось улучшение когнитивного функционирования по шкале MoCA, субтесту повторения цифр в прямом порядке, тесту запоминания 5 фигур, тесту Бентона, субтесту «звуковые» ассоциации, тесту Мюнстерберга и шкале лобной дисфункции. Оценки других шкал показали

снижение уровня когнитивного функционирования, однако все различия в сравнении с исходными показателями, выявленные во 2-й группе, не имели статистической значимости. В 3-й группе отмечалось статистически значимое ухудшение показателей когнитивного функционирования по сравнению с исходными оценками по шкалам: MMSE, MoCA, субтестам «звуковые» и «категориальные» ассоциации, Бостонскому тесту называния, тесту произвольного запоминания 10 слов, по шкале Маттиса, тесту запоминания 5 геометрических фигур и тесту рисования часов. Оценки по шкале лобной дисфункции и тесту узнавания 12 слов не имели статистически значимых различий с исходными показателями ни в одной из исследуемых групп пациентов (табл. 3).

Анализ полученных данных показал, что по сравнению с группой контроля в наибольшей степени улучшились показатели пациентов 1-й группы. Среднегрупповые оценки значительно повысились по большинству тестов: по шкале MoCA и MMSE, Бостонскому тесту и тесту запоминания 10 слов и 5 фигур, по субтестам теста Векслера (называние цифр в прямом и обратном порядке), по тесту Бентона, тесту звуковых и категориальных ассоциаций, тесту рисования часов, а также по шкале Маттиса. Изменения оценки по тесту узнавания 12 слов и тесту Мюнстерберга были незначимыми (рис. 1 А и Б).

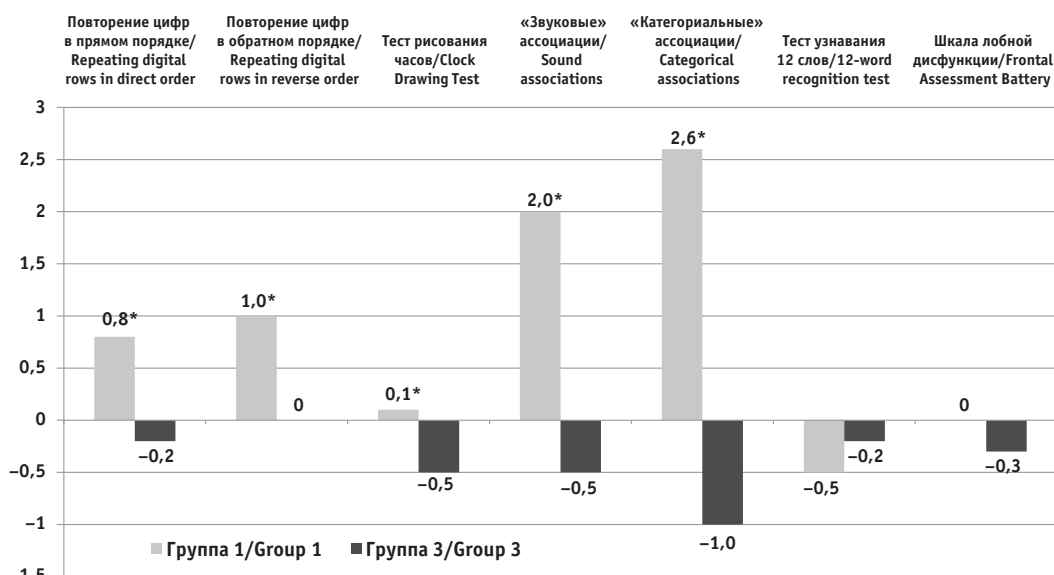
У пациентов, получавших пероральный курс холина альфосцерата (2-я группа), показатели шкал и тестов на 90-й день наблюдения по сравнению с группой

A/A



* — различия статистически значимы ($p < 0,05$); * — differences are significant ($p < 0,05$)

Б/В



* — различия статистически значимы ($p < 0,05$); * — differences are significant ($p < 0,05$)

Рис. 1. Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м и 90-м днем наблюдения) в 1-й и 3-й группе

Fig. 1. Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (by the difference in scores between day 0 and day 90 of observation) in groups 1 and 3

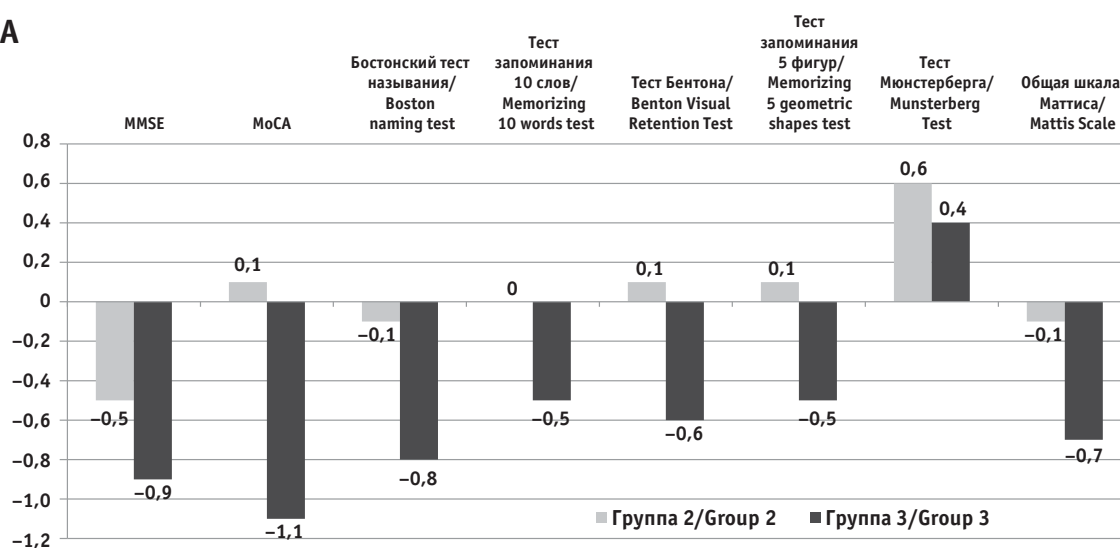
контроля были достоверно лучше по шкале МоСА, тестам запоминания 10 слов и 5 фигур, тесту Бентона, тестам на категориальные и зрительные ассоциации, шкале Маттиса. Сравнение показателей с группой контроля по остальным восьми тестам не показало статистически значимых различий (рис. 2 А и Б).

Сравнительная оценка клинико-психометрических показателей когнитивного функционирования пациентов через 12 мес. катamnестического наблюдения была проведена всем включенным в исследование пациентам при помощи шкал MMSE и МоСА, тестов запоминания 10 слов и 5 фигур, теста рисования часов, а также шкалы общего клинического впечатления (CGI-I). Анализ полученных данных показал, что у пациентов 1-й группы сохранялось значимое улучшение

когнитивного функционирования во всех тестах. У пациентов 2-й группы показатели когнитивного функционирования незначительно снизились относительно исходной оценки, однако во всех случаях эти различия не имели статистической значимости. Худшие показатели когнитивного функционирования были выявлены среди пациентов 3-й группы, в которой во всех шкалах было отмечено значимое снижение оценок (табл. 4).

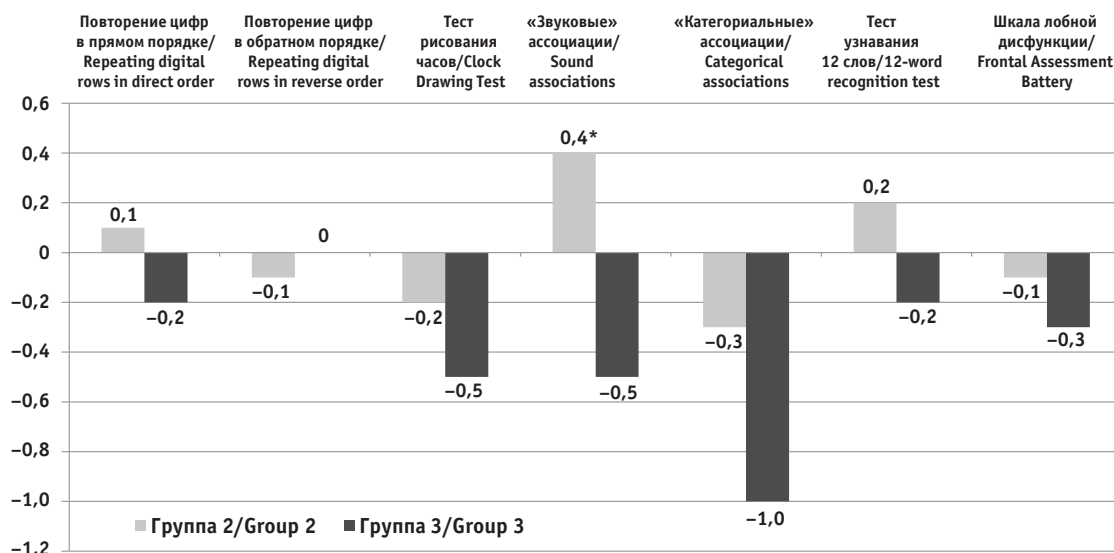
Сравнительный анализ динамики когнитивного функционирования через один год катamnестического наблюдения по сравнению с показателями когнитивного функционирования группы контроля показал статистически значимое улучшение во всех тестах у пациентов 1-й группы и статистически достоверное ухудшение по всем тестам в группе контроля (рис. 3).

А/А



* — различия статистически значимы ($p < 0,05$); * — differences are significant ($p < 0,05$)

Б/В



* — различия статистически значимы ($p < 0,05$); * — differences are significant ($p < 0,05$)

Рис. 2. Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м и 90-м днем наблюдения) во 2-й и 3-й группе

Fig. 2. Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (by the difference in scores between day 0 and day 90 of observation) in groups 2 and 3

Таблица 4. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) через год исследования**Table 4.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) after a year of study

Шкалы и тесты/Scales and tests	Группа 1/Group 1			Группа 2/Group 2			Группа 3/Group 3		
	День 0/ Day 0	1 год/ 1 year	p	День 0/ Day 0	1 год/ 1 year	p	День 0/ Day 0	1 год/ 1 year	p
	M ± SD	M ± SD		M ± SD	M ± SD		M ± SD	M ± SD	
MMSE	28,3 ± 1,4	29,0 ± 1,4	*	27,5 ± 1,7	27,0 ± 2,8	–	27,9 ± 1,6	26,4 ± 3,1	*
MoCA	26,1 ± 1,3	27,2 ± 1,6	*	26,0 ± 1,6	26,0 ± 2,9	–	25,8 ± 2,1	24,1 ± 2,8	*
Тест запоминания 10 слов/Memorizing 10 words test	7,2 ± 1,2	7,9 ± 1,8	*	7,2 ± 1,1	7,1 ± 1,4	–	6,9 ± 1,2	5,8 ± 1,8	*
Тест рисования часов/Clock Drawing Test	9,4 ± 1,1	9,5 ± 1,1	–	9,0 ± 1,4	8,6 ± 1,6	–	9,0 ± 1,1	8,1 ± 1,7	*
Тест запоминания 5 фигур/Memorizing 5 geometric shapes test	4,4 ± 0,7	4,6 ± 0,9	–	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,8	–	4,4 ± 0,8	3,4 ± 1,9	*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) выделены полужирным.

Note: * — significant ($p < 0.05$) differences are in bold.

Во 2-й группе, несмотря на незначительное снижение показателей по сравнению с исходным уровнем когнитивного функционирования, также были выявлены значимые различия по сравнению с группой контроля по всем тестам, кроме теста рисования часов (рис. 4).

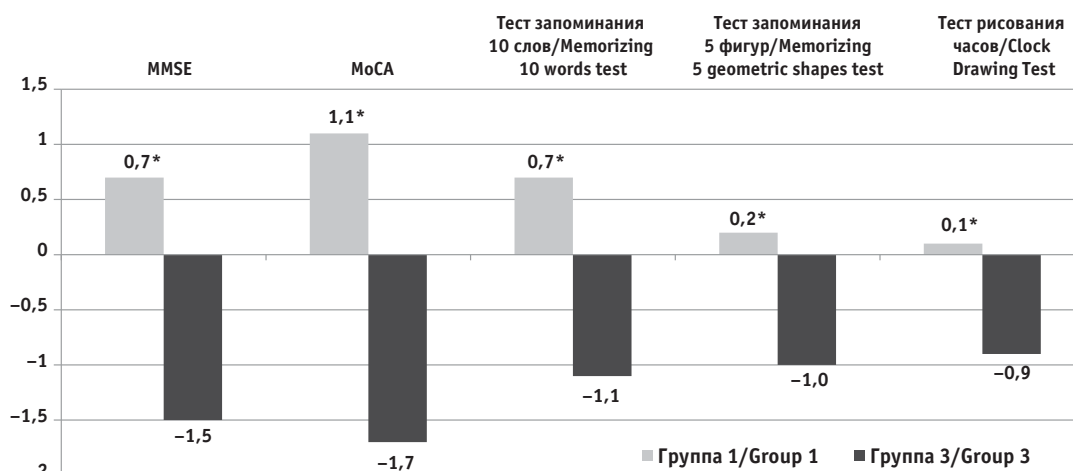
Оценка общего клинического впечатления (в соответствии со шкалой CGI-I) через год катамнестического наблюдения показала, что умеренное улучшение когнитивных функций наблюдалось лишь у пациентов 1-й группы в 26% наблюдений, минимальное улучшение также преобладало среди пациентов 1-й группы (56%), у пациентов 2-й группы их доля составила 28%, а у пациентов 3-й группы лишь 4% (табл. 5).

Пациенты, состояние которых через год наблюдения осталось без изменений, чаще встречались среди пациентов 2-й и 3-й групп (44 и 38% соответственно), среди пациентов 1-й группы их доля составила 12%.

Наибольшее количество пациентов с минимальным ухудшением было выявлено среди пациентов 3-й группы (38%), среди пациентов 2-й и 1-й группы их доля составила 18 и 2% соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и у пациентов с умеренным ухудшением, их доля среди пациентов 3-й, 2-й и 1-й группы составила 20, 10 и 4% соответственно. Пациенты с выраженным ухудшением наблюдались лишь в 3-й группе (4%), у этих пациентов через год наблюдения был поставлен диагноз деменции, обусловленной БА (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость нового подхода к концепции превентивной терапии деменции, обусловленной нейродегенеративным процессом альцгеймеровского типа, обсуждается на протяжении нескольких последних



* — различия статистически значимы ($p < 0,05$); * — differences are significant ($p < 0,05$)

Рис. 3. Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м днем и через год наблюдения) в 1-й и 3-й группе**Fig. 3.** Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (according to the difference in scores between 0 days and after a year of observation) in groups 1 and 3

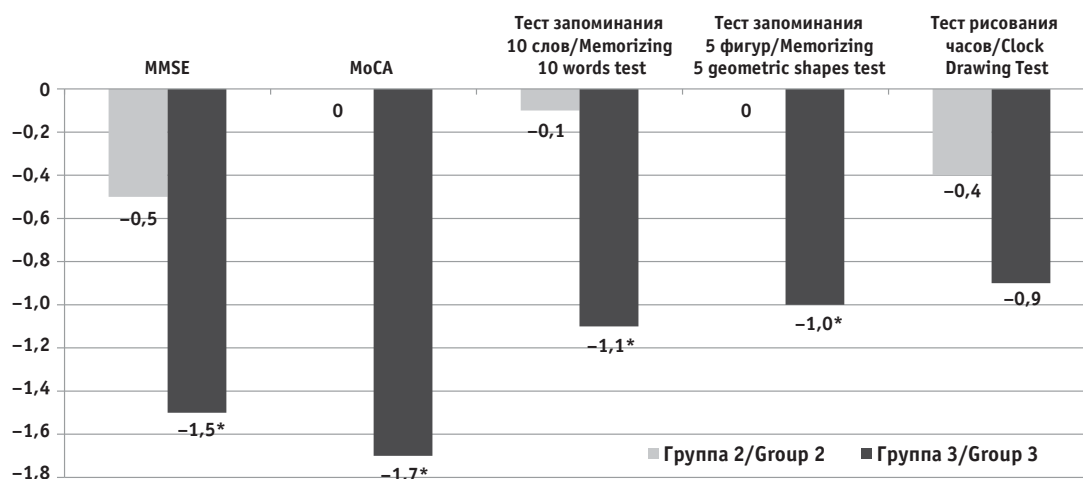
Таблица 5. Изменение состояния когнитивного статуса через год наблюдения по субшкале Улучшение Шкалы общего клинического впечатления (CGI-I)**Table 5.** Change of cognitive status compared the initial state on the scale of Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) after a year of observation

Шкала общего клинического впечатления/ Clinical Global Impression Scale	Группа 1/Group 1		Группа 2/Group 2		Группа 3/Group 3	
	n	%	n	%	n	%
	50	100,0	50	100,0	50	100,0
Выраженное улучшение/Very much improved	–	–	–	–	–	–
Умеренное улучшение/Much improved	13	26,0	–	–	–	–
Минимальное улучшение/Minimally improved	28	56,0	14	28,0	2	4,0
Отсутствие изменений/No change	6	12,0	22	44,0	19	38,0
Минимальное ухудшение/Minimally worse	1	5,0	9	18,0	19	38,0
Умеренное ухудшение/Much worse	2	4,0	5	10,0	8	16,0
Выраженное ухудшение/Very much worse	–	–	–	–	2	4,0

десятилетий. Многочисленные попытки поиска новых терапевтических средств, предотвращающих развитие БА, к сожалению, не оказались эффективными. Они были направлены на разные терапевтические цели — исследовались в качестве средств превентивной терапии ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), кардиотропные препараты, статины, эстрогены, витамины и др., однако ни в одном из исследований не был доказан превентивный эффект. Только в 2021 г. был зарегистрирован препарат с антиамилоидным механизмом действия — адуканумаб — для лиц с МКС и мягкой деменцией при БА, однако большого опыта его клинического применения пока нет. В последнее время все большее внимания исследователей направлено на усиление эндогенной системы защиты и восстановление мозга с помощью средств с мультимодальной (нейропротективной, нейрометаболической и нейротрофической) активностью. К этой группе

препаратов с мультимодальной активностью относят холина альфосцерат.

Во многих экспериментальных исследованиях была доказана психофизиологическая роль ацетилхолина в обеспечении когнитивного функционирования, которая заключалась в сохранении устойчивой холинергической нейротрансмиссии [7, 8]. Доказано, что ацетилхолинергическая недостаточность приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации. В доклинических исследованиях показано, что ХА противодействует биохимическому и функциональному дефициту холинергической системы, подвергшейся влиянию ишемии. К другим механизмам его действия относится анаболический эффект, проявляющийся в стимуляции мембранного и глицеролипидного синтеза вследствие образования фосфолипидов мембран. В экспериментах на животных показано, что введение ХА предупреждает индуцированный холинергический дефицит и следующее



* — различия статистически значимы ($p < 0,05$); * — differences are significant ($p < 0,05$)

Рис. 4. Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м днем и через год наблюдения) во 2-й и 3-й группе.**Fig. 4.** Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (according to the difference in grades between day 0 and after a year of observation) in groups 2 and 3

за ним развитие когнитивного дефицита на экспериментальных моделях. ХА облегчает процессы обучения и запоминания за счет увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина в мозговых структурах [9, 10].

В большинстве работ были отмечены эффективность и дозозависимость терапевтического воздействия ХА. Разнообразные механизмы ХА позволяют рассматривать его как препарат, показанный для терапии когнитивных расстройств, придавая ему статус универсального ноотропного соединения. В мировой научной литературе приведены обзоры 13 клинических исследований, в которые были включены 4054 пациента. В проведенных исследованиях преимущественно оценивали применение ХА при различных формах деменции (БА, сосудистая деменция), а также при острых цереброваскулярных заболеваниях (транзиторная ишемическая атака и инсульт) [12–14]. В ходе исследований было показано, что введение ХА значительно улучшало клиническое состояние пациентов, в особенности ХА влиял на коррекцию когнитивных нарушений (память, внимание). Наиболее крупное многоцентровое наблюдательное открытое исследование эффективности ХА у пациентов с ишемическим инсультом (без плацебо-контроля) осуществлено в Италии с участием 2058 пациентов [13]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что данный препарат может способствовать функциональному восстановлению пациентов с церебральным инсультом, так как был отмечен значимый эффект, который состоял в активизирующем влиянии ХА.

В исследовании ASCOMALVA было изучено влияние комбинации ингибиторов ацетилхолинэстеразы и ХА на когнитивные расстройства при БА, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием. В исследовании принимали участие 300 пациентов, которые в течение 12 мес. получали комбинированную терапию (донепезил и холина альфосцерат) или монотерапию (донепезил). В ходе исследования было установлено, что комбинированная терапия донепезила и ХА имеет преимущества перед приемом донепезила в качестве монотерапии [15].

В отечественной литературе описаны исследования, изучающие влияние ХА на когнитивное функционирование пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, смешанной деменции и сосудистой деменции, показавшие его эффективность и безопасность в составе комплексной терапии [16].

Клиническая эффективность и безопасность применения ХА в лечении додементных когнитивных нарушений у пациентов в геронтологической практике были отмечены в работах отечественных ученых. В отделении по изучению БА ФГБНУ НЦПЗ было выполнено исследование по изучению эффектов ХА у 20 пациентов в возрасте от 51 года до 82 лет (средний возраст $70,3 \pm 9,1$ года) [17]. Состояние пациентов соответствовало критериям диагностики синдрома аМКС. Пациентам назначали ХА в дозе 400 мг три раза в день. Продолжительность курса терапии составляла 90 дней.

При анализе пролонгированного действия ХА (через 3 мес. после окончания курса терапии) было выявлено статистически значимое улучшение показателей когнитивного функционирования. Помимо изучения влияния ХА на когнитивное функционирование пациентов с аМКС, в ФГБНУ НЦПЗ было проведено исследование, определяющее влияние этого препарата на изменение содержания фосфатидилхолина, сфингомиелина и активности гена сфингомиелиназы в крови пациентов, принимавших пероральный курс ХА в дозе 1200 мг/сут в течение 90 дней. В результате проведенного исследования были выявлены резкое повышение уровня фосфатидилхолина в плазме крови и увеличение экспрессии гена кислой сфингомиелиназы после лечения ХА [18].

В отечественной литературе описаны результаты исследований применения ХА у пациентов с умеренным когнитивным снижением сосудистого генеза. В исследование были включены 46 пациентов, которые принимали ХА по 4 мл внутримышечно, ежедневно; курс терапии составил 15 инъекций. По данным психометрической оценки на момент окончания курса терапии положительная динамика отмечалась у 76,1% пациентов [19].

В настоящем исследовании впервые проведена сравнительная оценка эффективности назначения этого препарата при аМКС в разных лекарственных формах (для внутривенного и перорального применения) в сопоставимых группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что курсовая терапия ХА оказывает положительное воздействие на когнитивный статус пациентов с аМКС. Наибольшая эффективность отмечалась среди пациентов, получавших инфузионный курс терапии. Показатели улучшения состояния в этой группе подтверждались результатами оценки когнитивного статуса в большинстве тестов. Во 2-й группе пациентов с аМКС, принимавших ХА внутрь, было отмечено улучшение показателей когнитивного функционирования в семи тестах, однако изменения по всем проведенным тестам и шкалам во 2-й группе не имели статистически значимых различий с исходным уровнем. В 3-й группе пациентов с аМКС, не получавших медикаментозной терапии, через 90 дней наблюдалось статистически значимое снижение показателей когнитивного функционирования.

Эта тенденция сохранялась и при оценке когнитивного статуса через год катamnестического наблюдения за пациентами исследованных групп. Наилучшие показатели когнитивного функционирования были выявлены у пациентов 1-й группы. У них сохранялись показатели улучшения когнитивного статуса по сравнению с исходным уровнем в 41% случаев (оценка по CGI-I 2 и 3). У пациентов 2-й и 3-й группы улучшение когнитивного статуса отмечалось лишь в 28 и 2% соответственно. Наихудшие показатели оценки

когнитивного функционирования были выявлены в группе контроля (3-я группа). В этой группе ухудшение когнитивных функций отмечено у 58% пациентов (оценка по CGI-I 4, 5 и 6), а через год катамнестического наблюдения два пациента из этой группы уже имели диагноз БА.

Таким образом, курсовую терапию ХА, особенно в виде инфузионного курса лечения, можно предположительно рассматривать в качестве возможной модели превентивной терапии деменции, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у лиц с высоким риском развития БА, а именно с синдромом МКС амнестического типа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Bickel H, Mösch E, Seigerschmidt E, Siemen M, Förstl H. Prevalence and Persistence of Mild Cognitive Impairment among Elderly Patients in General Hospitals. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(4):242–250. doi: [10.1159/000091397](#)
2. Dubois P, Albert M. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*. 2004;3(4):246–248. doi: [10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](#)
3. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982;217(4558):408–414. doi: [10.1126/science.7046051](#)
4. Wecker L, Schmidt DE. Central cholinergic function: Relationship to choline administration. *Life Science*. 1979;25(4):375–383. doi: [10.1016/0024-3205\(79\)90269-8](#)
5. Bronzetti E, Collier WL, Felici L, Zaccheo D, Amenta F. Long-term choline alfoscerate treatment counteracts age-dependent structural changes in the rat hippocampus. *Drug Develop Res*. 1992;26(4):449–459. doi: [10.1002/ddr.430260408](#)
6. Amenta F, Ferrante F, Vega JA, Zaccheo D. Long term choline alfoscerate treatment counters age-dependent microanatomical changes in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18(5):915–924. doi: [10.1016/0278-5846\(94\)90107-4](#) PMID: 7972861
7. Catanesi M, D'Angelo M, Antonosante A, Castelli V, Alfonsetti M, Benedetti E, Desideri G, Ferri C, Cimini F. Neuroprotective potential of choline alfoscerate against β -amyloid injury: Involvement of neurotrophic signals. *Cell Biol Int*. 2020;44(8):1734–1744. doi: [10.1002/cbin.11369](#)
8. Tayebati SK, Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(3):513–521. doi: [10.1515/cclm-2012-0559](#) PMID: 23314552.
9. Amenta F, Tayebati SK, Vitali D, Tullio MA. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(2):173–179. doi: [10.1016/j.mad.2005.09.017](#)
10. Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Rea R, Amenta F. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J Exp Pharmacol*. 2012;4:163–172. doi: [10.2147/JEP.S35326](#) PMID: 27186129; PMCID: PMC4863555.
11. Scapicchio PL. Revisiting Choline Alfoscerate Profile: A New, Perspective, Role in Dementia? *Int J Neurol*. 2013;123(7):444–449. doi: [10.3109/00207454.2013.765870](#) Epub 2013 Feb 19. Pmid: 23387341.
12. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD000269. doi: [10.1002/14651858.CD000269.pub3](#)
13. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(16):2041–2055. doi: [10.1016/S0047-6374\(01\)00312-8](#) PMID: 11589921.
14. Одинак ММ, Вознюк ИА, Пирадов МА, Румянцева СА, Кузнецов АН, Янишевский СН. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности Глиатилина при остром ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(1):20–29.
15. Одинак ММ, Вознюк ИА, Пирадов МА, Румянцева СА, Кузнецов АН, Янишевский СН. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности Глиатилина при остром ишемическом инсульте. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii*. 2010;4(1):20–29. (In Russ.).
16. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, Rea R, Traini E. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J Neurol Sci*. 2012;322(1–2):96–101. doi: [10.1016/j.jns.2012.07.003](#) Epub 2012 Sep 7. PMID: 22959283.
17. Михайлова НМ. Применение Глиатилина в стационарном лечении больных деменцией позднего возраста. *Психиатрия*. 2016;(1):47–63.
18. Михайлова НМ. The use of Gliatilin in the treatment of in-patients with old age dementia: observational study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2016;(1):47–63. (In Russ.).
19. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Пономарёва ЕВ, Фёдорова ЯБ, Селезнёва НД. Клиническая эффективность и безопасность применения холина альфосцерата в лечении додементных когнитивных нарушений в позднем возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(5):45–53. doi: [10.17116/jnevro20181185145](#)
20. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Пономарёва ЕВ, Фёдорова ЯБ, Селезнёва НД. Clinical efficacy and safety of

choline alfoscerate in the treatment of late-onset cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(5):45–53. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181185145](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185145)

18. Гаврилова СИ, Алесенко АВ, Колыхалов ИВ, Фёдорова ЯБ, Селезнёва НД, Пономарёва ЕВ, Гурьянова СВ, Гутнер УА, Шупик МА. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Психиатрия*. 2017;73(1):5–15. Gavrilova SI, Alesenko AV, Kolykhalov IV, Fedorova YaB, Selezneva ND, Ponomareva EV, Guryanova SV, Gutner UA, Shupik MA. Clinical and

biological effects of Cereton in the treatment of amnestic mild cognitive impairment. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2017;73(1):5–15. (In Russ.).

19. Батышева ТН, Нестерова ОС, Отческая ОВ, Хозова АА, Зайцев КС, Камчатнов ПР, Бойко АН. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. *Трудный пациент*. 2009;4–5:10–12. Batysheva TN, Nesterova OS, Otchetskaya OV, Hozova AA, Zajcev KS, Kamchatnov PR, Bojko AN. Primenenie Ceretona u bol'nyh s umerennymi kognitivnymi narusheniyami sosudistogo geneza. *Trudnyj pacient*. 2009;4–5:10–12. (In Russ.).

Сведения об авторе

Елена Валерьевна Пономарева, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>
elena-pon@hotmail.com

Information about the author

Elena V. Ponomareva, Candidate of Medical Sciences, Geriatric Psychiatry Department, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>
elena-pon@hotmail.com

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares about no conflict of interests.

Дата поступления 29.08.2022
Received 29.08.2022

Дата рецензии 08.10.2022
Revised 08.10.2022

Дата принятия 13.12.2022
Accepted for publication 13.12.2022