



Романова И.С., Кожанова И.Н., Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Холина альфосцерат в лечении неврологических нарушений

Статья опубликована в журнале «Здравоохранение», № 10-2022.

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Романова И.С., Кожанова И.Н., Чак Т.А.; сбор и обработка материала – Чак Т.А., Романова И.С.; написание текста – Чак Т.А., Романова И.С.; редактирование текста – Кожанова И.Н., Романова И.С.

Контакты: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyanachak@mail.ru

Резюме

В Республике Беларусь имеется многолетний опыт применения препаратов холина альфосцерата. Представлены результаты клинических исследований влияния холина альфосцерата на выраженность таких нарушений поведения и аффективной сферы, как эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса, а также по влиянию на такие когнитивные нарушения, как снижение памяти и мотивации, дезориентацию, способность к концентрации внимания при цереброваскулярной недостаточности. Наличие отечественного лекарственного средства Церебро производства УП «Минскинтеркапс» существенно расширило доступность холина альфосцерата для пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: ишемические нарушения мозгового кровообращения, холина альфосцерат, Церебро

Romanova I., Kozhanova I., Chak T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Choline Alfoscerate in the Treatment of Neurological Disorders

The article was published in the journal «Healthcare», No. 10-2022.

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Romanova I., Kozhanova I., Chak T.; collection and processing of the material – Chak T., Romanova I.; writing the text – Chak T., Romanova I.; editing of the text – Kozhanova I., Romanova I.

Contacts: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyanachak@mail.ru

Abstract

The Republic of Belarus has many years of experience in the use of choline alfoscerate preparations. The results of clinical studies of choline alfoscerate on the severity of such behavioral and affective disorders as emotional lability, increased irritability, decreased

interest, as well as on the effect on such cognitive impairments as memory and motivation loss, disorientation, and the ability to concentrate attention in cerebrovascular insufficiency are presented. The availability of the domestic drug Cerepro manufactured by the UC "Minskintercaps" has significantly expanded the availability of choline alfoscerate for patients with chronic cerebrovascular diseases.

Keywords: ischemic disorders of cerebral circulation, choline alfoscerate, Cerepro

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) – гетерогенная по механизмам возникновения группа синдромов, обусловленных стойким дефицитом кровоснабжения мозгового вещества, последствиями перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения и их комбинацией. Формирование ХЦВЗ обусловлено вовлечением в патологический процесс сосудов, в первую очередь малого калибра, в значительной степени – нарушениями микроциркуляции и системной гемодинамики [1]. В последние годы отмечается возросший интерес к проблеме цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), что связано с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью населения от этой патологии [2]. Считается, что сосудистые заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства [3]. К основным причинам хронических ЦВЗ относят артериальную гипертензию (АГ) с поражением артерий мелкого калибра, атеросклеротическое повреждение сосудов, приводящее к нарушению проходимости крупных вне- и внутричерепных артерий, изменения коагулирующих и реологических свойств крови со склонностью к тромбообразованию, сахарный диабет (СД) [4]. Намного реже основным заболеванием является ревматизм, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, гигантоклеточный артериит, мигрень, генетически обусловленные заболевания [3].

Наряду с очаговой неврологической симптоматикой клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространением [5]. Когнитивные нарушения (внимание, память, речь, восприятие (гнозис), праксис) при ЦВЗ носят прогрессирующий характер и на определенном этапе достигают выраженности деменции.

Наряду с коррекцией факторов риска при лечении пациентов с ХЦВЗ применяются препараты, оказывающие модулирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы. Большой интерес также вызывает перспектива применения нейропротективных и нейротрофических препаратов, учитывая многокомпонентный механизм их действия [6].

Нейропротекция

Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток – реакций глутамат-кальциевого каскада (антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов и блокаторы кальциевых каналов) [7]. Вторичная нейропротекция направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий

ишемии – на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение оксидативного стресса, нормализацию нейрометаболических процессов, ингибирование апоптоза, уменьшение когнитивного дефицита (антиоксиданты, антигипоксанты, метаболитотропные препараты, ноотропы) [8, 9].

Одним из препаратов, который показал эффективность в лечении ХЦВЗ, в том числе с когнитивными нарушениями, является производное экзогенного холина – холина альфосцерат.

Терапевтические эффекты препарата холина альфосцерата направлены на улучшение нарушенных когнитивных функций. Эти эффекты включают восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния пациентов, что увеличивает эффективность реабилитационных мероприятий [10].

Впервые препарат был исследован в 1980-х годах. Патент на холина альфосцерат был получен в 1984 году в США компанией Neopharmed SpA, и уже в 1987 году впервые лекарственный препарат был применен в клинической практике у пациентов с когнитивными нарушениями при деменциях, включая болезнь Альцгеймера. Однако, клинические исследования, проведенные в тот период, показали неоднозначные результаты и холина альфосцерат на некоторое время оказался в забвении. Позже, уже в 2000-х, интерес к холина альфосцерату вернулся, и в настоящее время его применяют для лечения деменции, нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, психоорганического синдрома [11].

Холина альфосцерат обладает холиномиметическим действием, основанным на его способности выделять холин, который является необходимым прекурсором синтеза ацетилхолина в синаптических окончаниях. Ацетилхолин – нейротрансмиттер, играющий важную роль как в периферической, так и ЦНС. Активность холинергических синапсов нарушена при многих заболеваниях, в особенности при когнитивных расстройствах, ишемических и травматических повреждениях нервной системы. Холина альфосцерат позволяет увеличить скорость передачи в холинергических и связанных с ними допаминергических синапсах, активизирует гиппокамп и улучшает память [11]. Его использование у пациентов, в том числе после перенесенного инсульта, улучшает в холинергических нейронах функции рецепторов и мембран, активирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм в ЦНС, возбуждает ретикулярную формацию. Такое действие приводит к повышению настроения, улучшению умственной деятельности и концентрации внимания [12].

Холина альфосцерат представляет собой транспортную форму холина и предшественник фосфотидилхолина, который потенциально способен предотвращать повреждение мембран: одного из факторов психоорганического инволюционного синдрома. Одним из основных звеньев патогенеза психоорганического инволюционного синдрома является уменьшение холинергической синаптической трансмиссии и повреждение фосфолипидного состава мембраны нейронов [13–15].

Одним из механизмов действия холина альфосцерата является анаболический эффект, проявляющийся в стимуляции мембранного и глицеролипидного синтеза вследствие образования предшественников фосфолипидов мембран из продуктов метаболического распада [16].

Таким образом, холина альфосцерат активирует холинергическую нейротрансмиссию, повышая пластичность ткани мозга, оказывает мембраностабилизирующее

и антиоксидантное действие. Так как холина альфосцерат является естественным предшественником фосфолипидов мембран, введение вещества извне практически не вызывает побочных эффектов [11].

В 2001 году был опубликован анализ результатов тринадцати клинических испытаний, в которых приняли участие в общей сложности 4054 пациента и где оценивали применение холина альфосцерата при различных формах деменционных расстройств дегенеративного, сосудистого или комбинированного происхождения, таких как сенильная деменция альцгеймеровского типа или сосудистая деменция, а также при острых цереброваскулярных заболеваниях, таких как транзиторная ишемическая атака и инсульт. Оценивались дизайн каждого исследования, количество случаев, продолжительность лечения и тесты, используемые для оценки клинической эффективности лекарственного средства. 10 исследований было посвящено расстройствам при деменции, большинство из них было контролируемые испытаниями по сравнению с эталонным препаратом или плацебо. Всего в этих исследованиях было оценено 1570 пациентов, 854 из которых в контролируемых исследованиях. Как показали проверенные и соответствующие тесты, такие как мини-оценка психического состояния (Mini-mental State Examination, MMSE) и гериатрическая клиническая оценка Sandoz (Sandoz Clinical Assessment Geriatric – SCAG), введение холина альфосцерата значительно улучшило клиническое состояние пациента. Клинические результаты, полученные с холина альфосцератом, были лучше или эквивалентны тем, которые наблюдались в контрольных группах при активном лечении, и превосходили результаты, наблюдаемые в группах плацебо. Анализ подчеркивает четкую внутреннюю согласованность клинических данных, собранных в различных экспериментальных ситуациях, о воздействии препарата, особенно в отношении когнитивных симптомов (память, внимание), характеризующих клиническую картину деменционных расстройств у взрослых [17].

Терапевтическая полезность холина альфосцерата для облегчения когнитивных симптомов хронических нарушений мозгового кровообращения отличает этот препарат от холинергических предшественников, использовавшихся в прошлом, таких как холин и лецитин. Было проведено три неконтролируемых исследования холина альфосцерата при остром цереброваскулярном инсульте и ТИА с участием 2484 пациентов. Результаты этих исследований позволяют предположить, что этот препарат может способствовать функциональному восстановлению пациентов с церебральным инсультом, что должно быть подтверждено в будущих исследованиях, направленных на установление эффективности препарата в достижении функционального восстановления пациентов с острыми цереброваскулярными заболеваниями [17].

В 2003 году было проведено двойное слепое рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения холина альфосцерата 400 мг в форме мягкой желатиновой капсулы у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести, где у пациентов исследуемой группы наблюдали статистически значимое улучшение показателей по следующим шкалам: Когнитивная Оценочная Шкала Болезни Альцгеймера (ADAS-Cog), MMSE, Шкала-опросник депрессии GDS, Общая Оценочная Шкала Болезни Альцгеймера (ADAS-Total) и Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) – как через 90, так и через 180 дней после начала лечения по сравнению с группой контроля [18].

Важна оценка длительной терапии ЛП холина альфосцерата на когнитивные нарушения наряду с другими последствиями инсульта в восстановительный период. В них отмечена эффективность продолжительной терапии (2 месяца) холина альфосцератом в форме капсул. Применение холина альфосцерата в дозе 400 мг в капсулах 2 раза в сутки в течение 2 месяцев после 14-дневного курса холина альфосцерата в дозе 1000 мг внутривенно 3–4 раза в сутки позволяло уменьшить степень выраженности субъективной и объективной неврологической симптоматики [10].

Холина альфосцерат на фармацевтическом рынке Республики Беларусь

В Республике Беларусь имеется многолетний опыт применения препаратов холина альфосцерата, в частности отечественного лекарственного средства Церепро в мягких желатиновых капсулах по 400 мг производства УП «Минскинтеркапс». На фармацевтическом рынке нашей страны с 2009 г. препарат Церепро выпускается УП «Минскинтеркапс» по лицензионному соглашению с «Abbott/Верофарм» и производится под единым брендом для рынков Республики Беларусь и Российской Федерации. В настоящее время Церепро является брендом № 1 среди всех форм выпуска холина альфосцерата на белорусском рынке в денежном и натуральном (упаковки) эквиваленте, согласно данным IMSHealth (IQVIA MAT 07. 2022г).

Холина альфосцерат входит в основные ограничительные перечни ЛС Республики Беларусь: Перечень основных лекарственных средств (ПОЛС) [19] и Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС) на 2022 год [20].

Холина альфосцерат включен в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 8 от 18.01.2018) http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/nevrologii/files/lf/klin_protokol.pdf 1): при когнитивных нарушениях (бактериальный менингит и другие виды менингита, включая вирусные; энцефалит, миелит и энцефаломиелит; внутричерепной и внутрипозвоночный абсцесс и гранулема; последствия воспалительных болезней ЦНС; болезнь Альцгеймера; и др.); с целью нейропротекторной терапии (наследственная атаксия; боковой амиотрофический склероз (болезнь двигательного нейрона); воспалительная полиневропатия (в том числе острая); острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни ЦНС и др.); в качестве парасимпатомиметического средства (рассеянный склероз; энцефаломиелит; оптиконевромиелит; диффузный склероз; острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни ЦНС; подострый некротизирующий миелит; воспалительная полиневропатия (в том числе острая); очаговая травма головного мозга (ушиб); эпидуральное кровоизлияние; травматическое субдуральное кровоизлияние и др.) [21].

Исследование биоэквивалентности препаратов холина альфосцерата

Во многих странах, в том числе в Республике Беларусь, воспроизведенные (генерические) препараты составляют большую часть оборота ЛП на фармацевтическом рынке. Именно их чаще всего применяют при социально значимых и широко распространенных заболеваниях. Данные вопросы имеют важное социальное и экономическое значение, учитывая дороговизну оригинальных ЛП как в период действия патентной защиты, так и после ее окончания. Воспроизведенные ЛП, как правило, значительно дешевле оригинальных, что выгодно как пациенту, так и государству, закупающему их.

Однако, помимо цены, немаловажное значение в решении генерической замены оригинального препарата имеет качество воспроизведенного ЛП. Поэтому обеспечение надежного контроля качества генериков должно являться одной из важнейших задач фармацевтической промышленности любой страны, особенно в ситуации, когда фармацевтический рынок большей частью заполнен воспроизведенными препаратами. Решением задачи может быть предоставление доказательства того, что воспроизведенный ЛП удовлетворяет всем высоким стандартам качества, имеет сопоставимый профиль безопасности и эффективности и применяется по тем же показаниям, что и оригинальный ЛП, с целью «замещения» более дорогого на более дешевый.

Интегрирующим показателем качества генериков является их эквивалентность (взаимозаменяемость) (ВОЗ, 2006 г.) с оригинальным препаратом. Для подтверждения эффективности и безопасности воспроизведенного ЛП оригинальному или другому препарату сравнения необходимы проводимые на здоровых добровольцах сравнительные клинические испытания или исследования биоэквивалентности.

Согласно подходу FDA, терапевтически эквивалентными признаются те лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям:

1. Являются фармацевтическими эквивалентами.
2. Являются биоэквивалентными.
3. Подтверждены их безопасность и эффективность.
4. Сопровождаются обоснованной информацией о лекарственном препарате в его инструкции по применению.
5. Производятся в соответствии с текущими правилами надлежащей производственной практики (GMP).

В 2004 году было проведено исследование относительной биодоступности и биоэквивалентности оригинального и генерического ЛП холина альфосцерата в пероральной форме применения (капсулы). В исследовании сравнивались лекарственный препарат Церебро (Верофарм АО, Российская Федерация) и оригинальный препарат Глиатилин® (Italfarmaco S.p.A, Италия). В результате было установлено, что после однократного перорального приема сравниваемые ЛП Церебро и Глиатилин® биоэквивалентны. Среднее значение относительной биодоступности препарата Церебро по отношению к препарату Глиатилин® составило $0,99 \pm 0,15$. Среднее значение отношений максимальных концентраций составило $1,03 \pm 0,19$ [12].

Клинические исследования лекарственного препарата Церебро

На базе неврологических отделений ГKB № 15 г. Москвы в 2006 г. было проведено открытое клиническое исследование эффективности применения капсулированной формы Церебро в качестве нейротропного средства в терапии больных с хронической ишемией головного мозга [22]. В исследование были включены 30 больных с хронической ишемией головного мозга различной степени выраженности. Пациенты были в возрасте от 54 до 74 лет. В ходе исследования анализировались: анамнез заболевания, медицинская документация догоспитального этапа, данные объективного исследования при поступлении, динамика данных соматического и неврологического статуса, результаты клинического биохимического лабораторного и параклинического обследования (анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, данные рентгенологического исследования).

Капсулы Церебро принимались больными в период с 1-го по 60-й день три раза в сутки по одной капсуле в дозе 400 мг. Базисная терапия проводилась всем больным в следующем объеме: ацетилсалициловая кислота перорально по 100 мг один раз в сутки утром через 30 минут после еды; гипотензивная и сосудистая терапия; запрещался прием ноотропных препаратов в течение всего курса.

В исследовании были выделены три базовые точки: 1-е, 30-е и 60-е сутки, на которые исследовалось клиническое состояние больного и проводилась оценка состояния жалоб, когнитивных расстройств, изучалось качество жизни по шкале SF-36. Клиническая эффективность терапии оценивалась у больных на основании: неврологического осмотра с оценкой параметров неврологического статуса; субъективного анализа динамики клинических симптомов и жалоб самими пациентами по данным дневников самооценки, заполняемых пациентами все дни приема препарата. Объективизация динамики жалоб для оценки эффективности действия препарата проводилась с использованием стандартизированной рейтинговой 3-балльной шкалы. Неврологический статус оценивался по баллированной шкале клинических симптомов.

Оценка эффективности действия препарата оценивалась пациентами как значительная, умеренная или слабая. Указанное ранжирование позволяло объективизировать наличие, степень выраженности и динамику клинических симптомов, статуса и жалоб больных, реальность фармакологического эффекта. Оценку уровня интеллектуальных функций проводили по шкале MMSE (Mini mental scale examination) на 1-е, 30-е и 60-е сутки. Мини-тест оценки психического состояния представляет структурированную шкалу оценки когнитивных функций, позволяющую выявить синдром клинически выраженной деменции (при оценке ниже 16 баллов) или легкого снижения когнитивных функций (от 24 до 16 баллов) при максимальном показателе 30 баллов. Для оценки нарушений мышления использовались тесты концептуализации интеллекта и «пятый лишний» как вариант теста исключения понятий. Нарушения внимания оценивали с помощью пробы Мюнстерберга; качество сна – с помощью шкалы SLEEP QUALITY SCALE. В ходе исследования были получены убедительные данные о положительном действии капсулированной формы центрального холиномиметика – Церебро у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Положительное действие препарата обнаруживалось при анализе жалоб пациентов, проведенном по дневникам самоанализа, беседам с больными, при заполнении пациентами специальных регистрационных карт. У пациентов на фоне применения препарата уменьшались выраженность головной боли, шум в голове, регрессировали нарушения памяти. На 30-е и 60-е сутки проведения курса лечения отмечалось повышение оценок концептуализации интеллекта, которые начинали соответствовать среднему уровню, однако сохранялись нарушенными непосредственное запоминание и долговременная память. На 30-е и 60-е сутки тест 10 слов, беглость речи; тест «5 лишний» пациенты выполняли достоверно лучше, чем при 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 [22]. Уже на 30-е сутки терапии начинает возрастать концептуализация интеллекта, беглость речи; улучшается быстрая

и долговременная память, сон, они становятся более внимательными, чем на первом приеме. На 60-е сутки эта тенденция сохраняется. Проведенное исследование показывает положительное влияние препарата Церебро, капсулы на когнитивную сферу пациентов с хронической ишемией головного мозга, за счет повышения процессов запоминания и мышления, связанных с вниманием. В ходе исследования выяснилось, что эффективность препарата была оценена как слабая у 24% пациентов, умеренная 46%, значительная 30%. По субъективной оценке пациентов, улучшение заключалось в уменьшении выраженности и частоты головных болей, ощущения тяжести в голове, заложенности в ушах, головокружения, шума в голове, утомляемости, общей слабости, нарушений сна. Пациенты отмечали появление ощущения легкости, желание двигаться, уменьшение тревоги, взвинченности [22].

Следом в Москве было проведено еще одно исследование клинической эффективности и переносимости препарата Церебро при лечении пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в амбулаторных условиях [23]. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которые проходили курс реабилитации на базе четырех окружных неврологических отделений г. Москвы. Средний возраст пациентов составил $54,6 \pm 5,8$ года. Давность перенесенного инсульта колебалась от 45 до 122 дней, в среднем – $89,2 \pm 8,6$ дня. Тяжесть инсульта у пациентов, включенных в исследование, при балльной оценке от 0 (нет изменений) до 7 (очень грубый дефицит) рассматривалась как умеренно выраженный дефицит – $4,07 \pm 0,07$ балла. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выбранной схемы терапии Церебро. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, которым назначалось ежедневное внутривенное капельное введение Церебро 1000 мг/сут в течение 10 дней с последующим приемом препарата в суточной дозе 1200 мг (1 капсула 3 раза в день) на протяжении 6 недель. Во 2-ю группу были включены 30 пациентов, принимавших Церебро в суточной дозе 1200 мг (1 капсула 3 раза в день) в течение 8 недель. Анализ динамики неврологического статуса у пациентов 1-й и 2-й групп показал достоверное уменьшение степени пареза, постепенный регресс чувствительных и координаторных нарушений у пациентов обеих групп к 8-й неделе терапии Церебро. К моменту завершения исследования различной степени выраженности терапевтический эффект у всех 60 (100%) пациентов, в том числе очень хороший – у 7 (11,7%), хороший – у 39 (65%), удовлетворительный – у 14 человек (23,3%). При лечении Церебро достоверно уменьшалась степень выраженности пареза и координаторных нарушений. Улучшились также когнитивные функции пациентов, нормализовалось настроение, уменьшалась выраженность астенических явлений, интенсивность и продолжительность головокружений, головной боли. В целом отмечено повышение активности, способности пациентов к самообслуживанию. Серьезных осложнений и побочных явлений, требовавших применения дополнительных мер, в период применения Церебро не выявлено [23].

Хорошая эффективность и переносимость Церебро у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга была показана еще в одном клиническом исследовании. Было обследовано 90 пациентов с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга, из них 60 – перенесшие ишемический инсульт (давностью 4–6 мес.) и 30 – с хронической ишемией головного мозга. Все пациенты наряду с базисной терапией (антигипертензивные, антиагреганты или антикоагулянты, гиполипостеринемические средства) получали препарат Церебро (холина альфосцерат):

по 1000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 10 дней, далее перорально по 1200 мг в сутки (по 1 капсуле 3 раза в день) на протяжении 6 недель. Эффективность терапии оценивалась до начала лечения, после окончания внутривенного введения препарата и после завершения приема Церебро на визитах с помощью балльной оценки субъективной выраженности неврологических симптомов, краткой шкалы оценки высших психических функций MMSE, методики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН), шкалы депрессии Гамильтона, шкалы общего клинического впечатления (CGI), балльной оценки переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов). Выявлены достоверный ноотропный эффект препарата, а также его влияние на церебρασенические и соматовегетативные проявления. При этом оказалось, что общая эффективность лечения оказалась достоверно выше в группе пациентов, перенесших инсульт, за счет уменьшения когнитивных и координаторных нарушений [24].

Таким образом, Церебро – капсулированная форма холина альфосцерата – обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в ЦНС, активирует ретикулярную формацию; оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции, улучшает функции мозга, воздействуя на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, что является несомненно актуальным для больных с хронической ишемией головного мозга.

■ ВЫВОДЫ

Согласно опубликованным результатам клинических исследований холина альфосцерата, в том числе клинических исследований капсул Церебро, применение этого церебропротектора позволяет снизить выраженность таких нарушений поведения и аффективной сферы у пациентов старческого возраста, как эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса, уменьшить когнитивные нарушения (снижение памяти и мотивации, дезориентация, способность к концентрации внимания) при цереброваскулярной недостаточности.

Наличие отечественного лекарственного средства Церебро производства УП «Минскинтеркапс» существенно расширило доступность холина альфосцерата для пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, в том числе пациентам, имеющим право на бесплатное льготное лекарственное обеспечение (Церебро, мягкие желатиновые капсулы 400 мг входят в ПОЛС).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kamchatnov P., CHugunov A., Osmaeva Z., Minaev D. Chronic cerebrovascular diseases: possibilities of therapy. *Consilium Medicum*. 2019; 21(2):102–107. (in Russian)
2. Denisova E. Topical issues of epidemiology of vascular diseases of the brain in the world (literature review). *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdoravoohraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2011;3:4–5. (in Russian)
3. Pizova N. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations and approaches to therapy. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2018;10(1):83–89. (in Russian)
4. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001;32(1):280–99.
5. Zaharov V., YAhno N. Treatment of mild and moderate cognitive impairment. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2007;10:797–801. (in Russian)
6. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci*. 2007;257(1–2):264–9.

7. Gusev E., Skvorcova V., Platonova I. Therapy of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2003;5(8):21–29. (in Russian)
8. Suslina Z., Fedorova T., Maksimova M. Antioxidant therapy for ischemic stroke. *ZHurn. nevrol. i psikiatr.* 2000;100(10):34–38. (in Russian)
9. Ciani E. Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons. *Brain Res.* 1996;728(11):1–6.
10. Mishhenko T., Mishhenko V., Lapshina I. Gliatilin in the treatment of post-stroke patients. *Mezhdunar. neurolog. zhurn.* 2016;4(82):25–31. (in Russian)
11. Review of data from clinical studies. *Cerepro, solution for intravenous and intramuscular administration, 250 mg/ml* ООО «Verofarm», Rossiya. (in Russian)
12. Report «Determination of the relative bioavailability and bioequivalence of Cerepro (Veropharm AO, Russian Federation) and Gliatilin (Italfarmaco S.p.A, Italy)». 2004. (in Russian)
13. Instructions for the medical use of the drug CEREPRO: approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus 13.02.2019 No. 178. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/19_02_1578_i.pdf (accessed 10 July 2022). (in Russian)
14. Instructions for the medical use of the drug NEUROCHOLINE: approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus 22.04.2020 No. 469. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/18_12_2887_s.pdf (accessed 10 July 2022). (in Russian)
15. Instructions for the medical use of the drug GLIATILIN: approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus 13.03.2017, No. 256. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/9374_10_11_16_i.pdf (accessed 10 July 2022). (in Russian)
16. Khaselev N., Murphy R.C. Structural characterization of oxidized phospholipid products derived from arachidonatecontaining plasmenyl glycerophosphocholine. *J. Lipid Res.* 2000;41:564–572.
17. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing.* 2001;122(16):2041–55.
18. M. De Jesus Moreno Moreno. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics.* 2003;25(1):178–93.
19. List of essential medicines (Appendix to the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 65 dated 16.07.2007 (as amended by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 106 dated 18.11.2020). (in Russian)
20. Republican form of medicines for 2022 (appendix to the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 97 dated 19.08.2021). (in Russian)
21. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)" (approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 8 dated 18.01.2018). Available at: http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/nevrologii/files/lf/klin_protokol.pdf 1) (in Russian)
22. Romyanceva S., Kravchuk A., Ryzhova D. Therapy of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *RMZH.* 2007;15(4):1–5. (in Russian)
23. Bojko A., Batysheva T., Bagir' L. Experience of outpatient use of the drug Cerepro in ischemic stroke in the early recovery period. *Medicinskie novosti.* 2010;3:19–22. (in Russian)
24. Kostenko E., Petrova L., Artemova I. Experience of using the drug cerepro (choline alfoscerate) in the treatment of outpatient patients with chronic progressive vascular diseases of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2012;3:24–30. (in Russian)