

18. Steiner J.C. Clonidine helps restless legs syndrome // *Neurology*. 1987; 37: Suppl 1: 278.
19. Trenkwalder C., Henning W.A., Montagna P. et al. Treatment of Restless Legs Syndrome: An Evidence-Based Review and Implications for Clinical Practice // *Movement Disorders*. 2008; 23: 2267–2302.
20. Turjanski N., Lees A.J., Brooks D.J. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies // *Neurology*.

1999; 52: 932–937.

21. Ulfberg J., Nystrom B., Carter N. et al. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms // *Mov. Disord.* 2001; 16: 1159–1163.

22. Walker S.L., Fine A., Kryger M.H. L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia // *Sleep*. 1996; 19: 214–218.

Применение церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза

Т.Н. Батышева¹, О.С. Нестерова²,
О.В. Отческая³, А.А. Хозова⁴, К.С. Зайцев¹,
П.Р. Камчатнов⁵, А.Н. Бойко⁵

¹ПВЛ № 7; ²Поликлиника № 69; ³Поликлиника
№ 9; ⁴Поликлиника № 102; ⁵ГОУ ВПО РГМУ,
Москва

Ключевые слова: когнитивные нарушения, холина альфосцерат.

Когнитивные нарушения являются одним из наиболее ранних клинических проявлений хронического сосудистого поражения головного мозга, их выраженность и темп прогрессирования в значительной степени определяют прогноз заболевания и его исход с развитием тяжёлой инвалидизации [2]. Своевременная диагностика заболевания, устранение имеющихся факторов сосудистого риска могут существенно улучшить прогноз заболевания, на длительное время сохранив трудоспособность пациентов [11]. Вполне понятен интерес к ранним формам цереброваскулярной патологии, проявляющимся минимальными или умеренными когнитивными расстройствами (УКР). Считается, что применение препаратов, способствующих нормализации обмена веществ в головном мозге, обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием может иметь существенное значение в лечебной тактике [1, 9].

Представителем группы нейрометаболических препаратов является церетон (холина альфосцерат), участвующий в широком спектре функций нервной системы. В ткани головного мозга холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат. В последующем холин принимает участие в синтезе ацетилхолина, а глицерофосфат является одним из предшественников фосфатидилхолина – важного компонента мембраны нейрона. Кроме того, холина альфосцерат непосредственно связан с синтезом некоторых гормонов, в частности, гормона роста [6, 13]. Препарат стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина, обладая, по сути, фармакологическими свойствами цент-

рального холиномиметика. Холина альфосцерат положительным образом воздействует на структуру нейронов, обеспечивает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, улучшая, тем самым, обмен информации между нервными клетками.

В ходе рандомизированных двойных слепых клинических исследований установлена существенная эффективность холина альфосцерата (глиатилин) (назначался по 400 мг 3 раза в день на протяжении 180 суток) у пациентов с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера, возрастным когнитивным снижением [4, 7, 10]. Получены положительные результаты применения препарата при лечении пациентов, перенесших острый инсульт или транзиторные ишемические атаки [5].

Одним из препаратов холина альфосцерата является церетон, хорошо зарекомендовавший себя в комплексной терапии пациентов, перенесших ишемический мозговой инсульт [3], при некоторых очаговых и диффузных поражениях мозга различного генеза. Значительный интерес вызывает возможность применения препарата церетон для лечения больных с когнитивными нарушениями, не достигающими степени деменции.

Целью исследования явилось изучение эффективности препарата церетон у больных умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза.

Материалы и методы

Под наблюдением находилась группа из 46 пациентов (19 мужчин и 27 женщин), в возрасте от 39 до 59 лет (в среднем – 43,8 ± 7,2 года), наблюдение за которыми проводилось в амбулаторных условиях. Изначально в исследование были включены 52 пациента, в последующем шестеро из них по различным причинам выбыли из исследования.

Критерии включения:

1. Наличие УКР.
2. Продолжительность указанных жалоб не менее 3 месяцев.
3. Сосудистый характер заболевания (значения по Ишемической шкале Хачинского не менее 7 баллов), наличие факторов сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, курение, документированное поражение различных сосудистых систем организма).
4. Отсутствие выраженного когнитивного дефицита (значения по шкале MMSE не менее 24 баллов).
5. Отсутствие депрессивных, тревожных или ипохондрических расстройств, исключающих возможность обследования больного.
6. Возраст больных от 45 до 65 лет.
7. Согласие больного участвовать в исследовании.

Критерии исключения:

1. Повышенная чувствительность к церетону.
2. Одновременное применение других ноотропных препаратов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов.
3. Наличие дегенеративного поражения центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви и пр.).

4. Перенесённые органические поражения головного мозга (травматические, сосудистые, новообразования) с остаточным неврологическим дефицитом.
5. Выраженное когнитивное снижение (значения по шкале MMSE менее 24 баллов).
6. Тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации (сердечная, печёночная, почечная недостаточность).
7. Депрессивные, тревожные и ипохондрические нарушения (показатели по Госпитальной шкале депрессии более 7 баллов для тревоги и более 7 баллов для депрессии).
8. Алкогольная и/или наркотическая зависимость.

Обследование включало детализированный неврологический осмотр с последующей полуколичественной оценкой характера и выраженности неврологической симптоматики. Диагноз устанавливался на основании МКБ 10 пересмотра с учётом клинических критериев УКР [11]. Верификация сосудистого характера заболевания осуществлялась, помимо инструментального обследования, на основании Ишемической шкалы Хачинского (ИШХ). Для проведения количественной оценки выраженности когнитивных расстройств использовался стандартный Краткий опросник оценки психических функций (Mini-mental state examination; КООПФ) [8]. Для исключения сопутствующих депрессивных нарушений, способных симулировать когнитивные нарушения, состоящие из больших оценивалось с использованием опросника Госпитальной шкалы тревоги и депрессии [14].

Церетон вводился по 4 мл (1 г холина альфосцерата) ежедневно внутримышечно в первой половине дня после приёма пищи на протяжении 15 дней. Контрольные осмотры проводились до начала лечения препаратом и после его окончания. Суммарная выраженность когнитивных нарушений полуколичественно оценивалась лечащим врачом на основании Шкалы общего ухудшения (ШОУ) [12]. Определение эффективности проведённого лечения включало субъективную оценку пациентом своего состояния и объективную оценку состояния больного лечащим врачом по следующим градациям: 1 – очень сильно улучшилось; 2 – сильно улучшилось; 3 – слегка улучшилось; 4 – без изменений; 5 – слегка ухудшилось; 6 – сильно ухудшилось; 7 – очень сильно ухудшилось. Кроме того, субъективная оценка состояния проводилась на основании Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Полученные результаты обработаны статистически с применением статистического пакета SPSS 13.0 (SPSS Scientific Inc., США). Показатели представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (MSD). Анализ полученных данных проводился с использованием критерия Спирмена и поправки Бонферрони для малых выборок. Отличия принимались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент включения в обследование больные предъявляли жалобы на снижение памяти, трудности запоминания, нарушения концентрации внимания, снижение темпа умственной деятельности. Более высокий уровень артериального давления оказался ассоциирован с худшими показателями выполнения тестов КООПФ (зависимость носила достоверный характер для систолического артериального давления – $p < 0,02$).

На фоне проводимого лечения имело место субъективное улучшение состояния больных в виде появления «ощущения лёгкости, ясности в голове», облечения процессов запоминания, повышения умственной работоспособности. Указанная



Церетон®

Холина альфосцерат

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения



250 мг/мл, 4 мл №5
250 мг/мл, 4 мл №3

- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

www.cereton.ru

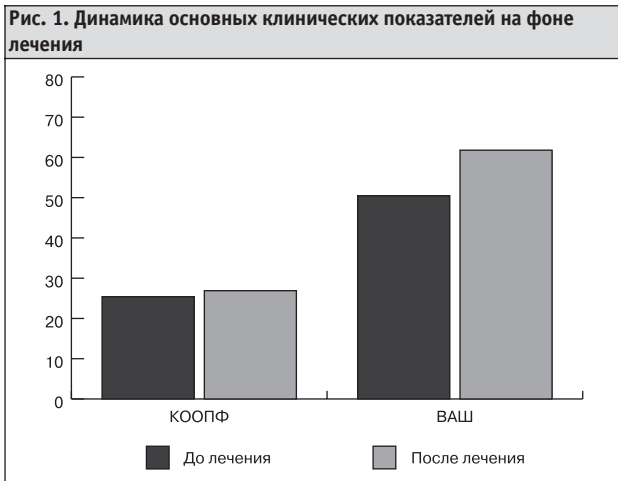
Регистрационный номер: ЛС-002652 от 29.12.2006

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
Тел./факс: (495) 231-1512 (09)
E-mail: info@sotex.ru, www.sotex.ru



Показатели	До лечения	После лечения
КООПФ	25,4 + 0,8	26,9 + 0,8*
ШОУ	2,66 + 0,11	2,43 + 0,08
ВАШ	50,46 + 4,2	61,8 + 9,4*

Примечание. * – отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)



динамика соответствовало приросту по ВАШ оценки состояния на 9,85 баллов по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$) (таблица). Прирост показателей по КООПФ составил, в среднем, 1,50 балла ($p < 0,05$) (рис. 1). Существенные отличия по сравнению с исходным уровнем по ШОУ отсутствовали.

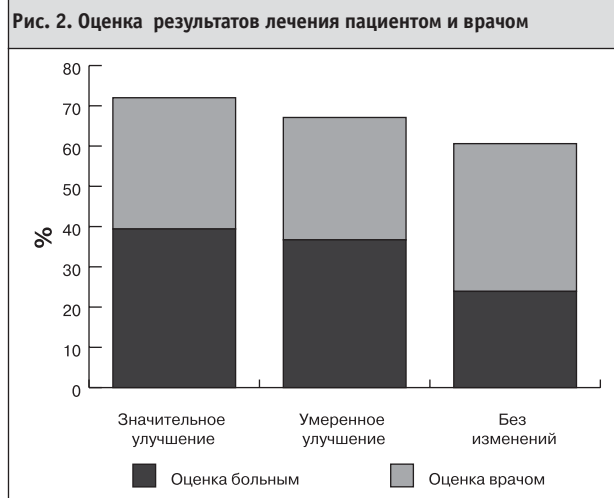
Установлено, что более выраженный положительный эффект регистрировался у больных с исходно более высокими показателями по КООПФ, о чём свидетельствовала положительная корреляционная связь между показателями, полученными до начала лечения и после его окончания ($r = 0,552$; $p < 0,001$).

При суммарной оценке эффективности проведённого лечения оказалось, что 18 (39,4 %) пациентов утверждали, что их состояние после проведённого лечения значительно улучшилось, 17 (36,7 %) – слегка улучшилось и 11 (23,9 %) – не изменилось (рис. 2). По мнению врачей, значительное улучшение состояния имело место у 15 (32,6 %) больных, лёгкое улучшение – у 14 (30,4 %) и состояния оставалось прежним – у 17 (36,7 %), т. е., в целом, результаты субъективной и объективной оценки состояния больных совпадали.

Побочные эффекты проводимой терапии в виде ощущения сердцебиения, диспептических расстройств, диссомнических нарушений зарегистрированы у 6 больных (12,8 %). Указанные жалобы были выражены умеренно и не потребовали прекращения проводимого лечения.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение церетона (холина альфосцерат) у пациентов с УКР, даже при проведении лечения короткими курсами, сопровождается положитель-



ной динамикой состояния, о чём свидетельствует субъективное улучшение и объективные данные – результаты выполнения психометрических тестов. Применение препарата характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием тяжёлых побочных эффектов.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: 2001; 327.
2. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Руководство по неврологии. В 3-х томах. М.: Медицина. 2000.
3. Шмырев В. И., Крыжановский С. М. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журн. Неврол и психiatr. 2008; 12: 46–49.
4. Abbati C. Nootropic therapy of cerebral aging. *Advances in Therapy* // 1991; 8: 6: 268–276.
5. Barbagallo G., Barbagallo M., Giordano M. et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // *Ann NY Acad Sci.* 1994; 30: 717: 253–269.
6. Ceda G. GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor // *Advances in the Biosciences.* 1993; 87: 425–428.
7. De Jesus Moreno M. 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 // *Clin Ther.* 2003; 25: 1: 178–193.
8. Folstein M.F., Folstein S.E. and McHugh P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician // *Journal of Psychiatric Research.* 1975; 12: 189–198.
9. Kadoszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials // *BMJ.* 2005; 331: 321–327.
10. 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.
11. Petersen R., Doody R., Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment // *Archives of Neurology* 2001; 58: 1985–92.
12. Reisberg B., Ferris S., de Leon M., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am J Psychiatry.* 1982; 139: 9: 1136–1139.
13. Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P. et al. L-alpha-glycerolphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat // *Eur J Pharmacol.* 1992; 211: 3: 351–358.
14. Zigmond A., Snaith R. The Hospital Anxiety and Depression Scale // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983; 67: 361–370.