



Церетон: проблема нарушения памяти

А.А.Пилипович, Е.А.Потапова

Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Нарушение памяти – очень распространенная проблема, с которой постоянно сталкиваются неврологи и врачи общей практики. Постепенное увеличение в популяции лиц пожилого и старческого возраста ведет к росту частоты встречаемости этой патологии. Согласно эпидемиологическим данным около 15% пациентов старше 65 лет страдают нарушением интеллектуальных (когнитивных) функций. Снижение памяти беспокоит не только пожилых людей, с подобной жалобой часто обращаются пациенты среднего возраста, отмечающие забывчивость, трудности запоминания, снижение внимания, которые мешают им в профессиональной деятельности.

Что же такое память и каковы основные причины ее снижения? Память можно определить как процесс узнавания (сравнение с предыдущим опытом), запоминания, хранения и воспроизведения информации. Выделяют кратковременную и долговременную память. Первая имеет небольшой объем и длительность хранения информации (около 30 с), в это время происходит повторение, перекодирование и выбор способа запоминания. Процесс перехода информации в долговременную память обозначается термином «консолидация следа в памяти» и длится до 24 ч. Долговременная память имеет неограниченный объем и время хранения.

Нарушения памяти

Нарушения памяти могут возникать в результате нарушения обработки информации при кратковременном запоминании, нарушения перехода информации в долговременную память и быть связанными с трудностями отыскания нужного следа и воспроизведения информации. Воспроизведение информации, т.е. извлечение ее из «недр» памяти, затрудняется при большом количестве близкой по содержанию информации, могут нарушаться избирательность воспроизведения, возникать ложные воспоминания или конфабуляции.

Характер нарушений зависит от локализации повреждения и специфики патологического процесса. Специфическими областями мозга, включенными в процессы памяти, считаются гиппокамп, миндаля, стриатум, маммилярные тела. Например, предполагается, что гиппокамп обеспечивает функцию декларативного обучения, а миндаля – эмоциональную память. Однако поражение многих других структур, также приводит к нарушениям внимания, а следовательно, памяти и обучения. Существуют модальностно-специфические нарушения: зрительной, слухоречевой, тактильной, двигательной информации, при которых нарушается запоминание стимула определенной модальности, обычно такие нарушения развиваются при поражении корковых отделов соответствующего анализатора. Например, двустороннее поражение затылочных долей приводит к нарушению зрительной памяти. Модальностно-неспецифические нарушения дают одинаковое снижение памяти во всех модальностях и обусловлены более диффузными патологическими процессами.

Изолированный синдром нарушения памяти встречается довольно редко, примером может послужить Корсаковский синдром, развивающийся при поражении маммилярных тел, гиппокампа и его связей. Причиной патологии часто

становятся алкоголизм, недостаточность тиамина при голодании или нарушении всасывания, опухоли, травмы или нарушение кровообращения, вовлекающие структуры гиппокампального круга. Для Корсаковского синдрома характерна ретроградная амнезия, т.е. забывание событий, произошедших после заболевания, и фиксационная амнезия – забывание текущих событий. Часто наблюдаются конфабуляции (ложные воспоминания), возможна и ретроградная амнезия.

В основном нарушения памяти являются одним из проявлений неврологического или психиатрического заболевания. Нарушения памяти входят в симптомокомплекс сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, встречаются при опухолевом поражении, травмах, гипоксии, депрессивных и тревожных расстройствах и многих других неврологических заболеваниях, возникают как побочный эффект некоторых лекарственных препаратов.

Легкое снижение памяти развивается с возрастом и считается признаком нормального старения организма. Известно, что наилучшие показатели памяти и внимания встречаются в диапазоне 20–30 лет, после 40 лет отмечается постепенное снижение когнитивных способностей, в результате чего 50–75% пожилых людей жалуются на снижение памяти. В современной литературе часто встречается термин «умеренные когнитивные расстройства» – так обозначается ухудшение когнитивных способностей, превосходящее ожидаемое для данного возраста, но не достигающее степени деменции, т.е. не приводящие к социальной и бытовой адаптации. Кроме снижения памяти, в данный симптомокомплекс могут входить нарушения обучаемости, внимания, повышенная умственная утомляемость, причем указанные расстройства носят органическую (не психиатрическую) природу и наблюдаются при сохранном сознании. Эта симптоматика является первым признаком наличия какого-то прогрессирующего патологического процесса, примерно у 50–70% таких пациентов в течение 4 лет развивается деменция.

Деменции – это группа прогрессирующих органических заболеваний головного мозга, для которых характерно наличие нарушений памяти и еще хотя бы одной из следующих когнитивных функций: внимания, восприятия (гнозис), двигательных навыков (праксиса), мышления. Условие постановки диагноза деменции является стойкий когнитивный дефект, приводящий к дезадаптации в быту и профессиональной деятельности, возникающий при наличии ясного сознания. Причины развития деменции весьма разнообразны, их можно сгруппировать следующим образом:

- нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, фронтопаретальные дегенерации, болезнь Паркинсона и др.);
- сосудистые заболевания головного мозга;
- смешанные сосудисто-дегенеративные деменции;
- дисметаболические и токсические энцефалопатии;
- нейроинфекции;
- демиелинизирующие заболевания;
- посттравматическая энцефалопатия;
- опухоли;
- нормотензивная гидроцефалия;
- другие.

Механизм развития деменции

Главным механизмом развития деменции считается массовая гибель холинергических нейронов и снижение уровня ацетилхолина в мозге. Особенно это касается болезни Альцгеймера, для которой характерна нейродегенерация клеток медиобазальных отделов лобных долей, ядра Мейнерта и безымянного вещества (источники восходящих ацетилхолинергических проекций), и как следствие – развитие недостаточности холинергической медиации. Позднее гибель клеток захватывает гиппокамп, глубинные и задние отделы височных и теменных долей. Морфологические изменения включают сенильные бляшки (участки отложения б-амилоида в веществе мозга), нейрофибрилярные сплетения (внутриклеточные включения гиперфосфорилированного тау-протеина) и гибель нейронов. Болезнь Альцгеймера считается самой частой причиной когнитивных нарушений в пожилом возрасте (25–50% всех деменций). Второй по частоте является смешанная патология, т.е. нейродегенерация по типу болезни Альцгеймера плюс цереброваскулярное заболевание (10–25% всех деменций), далее следуют сосудистые деменции (10–15%), деменция с тельцами Леви (5–15%) и более редкие формы. Роль холинергического дефицита показана при всех этих формах деменций. Отмечается корреляция выраженности холинергических нарушений со степенью деменции, гибелью нейронов, числом сенильных бляшек и нейрофибрилярных клубков. Экспериментально доказано, что дефицит центральных холинергических систем приводит к отложению в головном мозге б-амилоида, формирующего сенильные бляшки, и напротив, увеличение концентрации ацетилхолина в мозге активирует рост нейронов и способствует увеличению числа синапсов, т.е. оказывает нейропластический эффект. В связи с изложенными фактами борьба с нарушениями памяти и деменциями во многом основывается на действии ацетилхолина. Холинергическая фармакотерапия применяется в качестве профилактики и лечения деменции (в первую очередь болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и др.).

Лечение



Одним из холинергических препаратов, положительно зарекомендовавших себя в лечении когнитивных нарушений, в том числе нарушений памяти, является Церетон (холина альфосцерат, L-альфа-глицерилфосфорилхолин) – холиномиметик центрального действия. Механизм действия препарата основан на улучшении передачи нервных импульсов в холинергических нейронах. Церетон положительно воздействует на пластичность нейронных мембран и функцию рецепторов. В составе препарата содержится 40,5% метаболитически защищенного холина. Метаболическая защита способствует выделению холина в головном мозге. Важно, что препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер, подвергаясь преобразованию именно в ткани головного мозга. Холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат. Из холина в перисинаптических терминалях холинергических нейронов синтезируется ацетилхолин – один из основных медиаторов, обеспечивающих передачу сигналов между нейронами. Помимо участия в ряде метаболитических процессов и обмене нейротрансмиттеров, холина альфосцерат связан с синтезом некоторых гормонов, в частности гормона роста. Экспериментально показано, что холина альфосцерат стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях нейротрансмиссии. Второй компонент метаболизма холина альфосцерата – глицерофосфат, яв-



Энергия
твоего
интеллекта

Церетон®

Холина альфосцерат



Капсулы 400 мг №14
400 мг №28

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения,
250 мг/мл 4 мл №3
250 мг/мл 4 мл №5

- 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



Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией.



ляется одним из предшественников фосфатидилхолина – компонента фосфолипидной составляющей мембраны нейрона. Таким образом, холина альфосцерат положительно влияет на структуру нервных клеток, пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, тем самым обеспечивая улучшение синаптической передачи и обмена информацией между нейронами.

Холина альфосцерат относится к группе ноотропных средств.

Показания к применению:

- хроническая цереброваскулярная недостаточность (дисциркуляторная энцефалопатия);
- ишемический и геморрагический инсульт (восстановительный период);
- черепно-мозговая травма (острый и восстановительный период);
- психоорганический синдром на фоне дегенеративных и инволюционных изменений мозга;
- нарушения когнитивных функций (нарушение памяти, спутанность сознания, дезориентация, снижение мотивации, инициативности и концентрации внимания), в том числе при деменциях (альцгеймеровского типа, сенильная, смешанные формы) и энцефалопатиях;
- функциональные расстройства центральной нервной системы (ЦНС).

Эффективность Церетона как ноотропного препарата при острых нарушениях мозгового кровообращения была показана в ряде отечественных работ.

Исследование



В работе В.И.Шмырева и соавт. (2008 г.) Церетон использовался в остром периоде ишемического инсульта в дозе – 3000 мг/сут внутривенно на протяжении острейшего периода (до 6-го дня) и по 1000 мг в течение 10 дней. Пролечены 55 пациентов (65–85 лет). Исследование показало, что у пациентов, входивших в группу, получавшую Церетон, отмечаются положительная динамика в восстановлении сознания, более быстрый регресс очаговой симптоматики по шкале оценки неврологического статуса NIHSS и меньшая выраженность неврологического дефекта в конце наблюдения. Возможным объяснением, как полагают авторы, является способность альфосцерата холина увеличивать мозговой кровоток, что потенцирует действие препаратов, используемых для терапевтической реперфузии, особенно во время «терапевтического окна». Достоверно лучшее восстановление неврологического дефицита при использовании Церетона наблюдалось у пациентов, перенесших лакунарный или атеротромботический инсульт. Увеличенные дозы и пролонгированный курс внутривенного введения холина альфосцерата позволил отчасти компенсировать возникший дефицит холина в ЦНС и улучшить общий мнестико-интеллектуальный фон больных в исследуемой группе, что подтверждается и более высокой оценкой повседневной жизненной активности по шкале Рэнкина. Авторы полагают, что положительная динамика к концу лечения обусловлена лучшей адаптацией пациентов в реабилитационных или домашних условиях в результате изначально менее выраженного неврологического дефекта к периоду окончания острейшего периода и менее выраженными когнитивными нарушениями.

В другом исследовании, посвященном терапии острого периода ишемического инсульта (Н.Н.Маслова, 2008) наблюдение велось за 60 пациентами (67±8 лет) начиная с первых 24 ч от начала заболевания. Пациентам в течение 10 дней внутривенно капельно вводили Церетон в дозе 1000 мг либо пла-

цебо. Было показано достоверно более быстрое и выраженное восстановление неврологических функций по шкале Бартел и более значимое снижение суммарного балла по шкале NIH у больных, получавших Церетон, в сравнении с плацебо. Аналогичные положительные сдвиги были и в отношении психических и когнитивных функций по шкале краткой оценки психического статуса (MMSE) и шкале Ходкинсона. Кроме того, в группе пациентов, получавших Церетон, достоверно больше снизился уровень тревожности.

С.П.Маркин и соавт. (2009 г.) также оценивали эффективность Церетона у 19 больных (47–59 лет), перенесших острые нарушения мозгового кровообращения – ОНМК (2–3 нед после острого периода) в аспекте его действия на сниженные когнитивные функции. Церетон вводился в дозе 4 мл внутривенно ежедневно на протяжении 15 дней. Оценка когнитивных функций проводилась в динамике с помощью теста «5 слов», теста рисования часов, MMSE и батареи тестов на лобную дисфункцию. Результаты исследования показали достоверное улучшение показателей тестирования, что позволило сделать вывод о положительном влиянии Церетона на память и другие когнитивные функции в раннем восстановительном периоде после инсульта.

Схожие данные были получены М.Ф.Исмагиловым и соавт. (2009 г.) у 40 пациентов с острой фазой ишемическим инсультом. Все пациенты получали базисную терапию, 20 человек дополнительно принимали Церетон 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 15 дней. Сравнительный анализ эффективности, проводившийся в 1-е и 21-е сутки по шкалам: NIHSS, Бартел, Рэнкина, MMSE, тесту рисования часов, – показал достоверное улучшение у пациентов, принимавших Церетон, по сравнению с контрольной группой. У данных пациентов отмечены ускоренный регресс неврологической симптоматики и лучшее восстановление когнитивных функций и функционального статуса.

В ряде работ показано, что применение Церетона оправдано не только в острый период нарушения мозгового кровообращения, но и при остаточных явлениях ОНМК, а также при хронической сосудистой патологии головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). На фоне приема препарата улучшаются память, внимание и другие когнитивные функции и неврологические показатели, нормализуются поведенческие реакции больных.

Т.В.Буйлова и соавт. (2009 г.) проводили исследование эффективности действия Церетона по сравнению с плацебо у пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах геморрагического инсульта: 20 пациентов получали Церетон в дозе 1000 мг внутримышечно в течение 15 дней, 20 – плацебо. На фоне терапии Церетоном восстановление нарушенных когнитивных функций по тестам MMSE и улучшения памяти по тесту «заучивание 10 слов» оказалось достоверно лучше по сравнению с плацебо. Кроме того, по данным реографии, на фоне приема препарата было отмечено достоверное увеличение кровенаполнения, как по сравнению с исходными величинами, так и по сравнению с контрольной группой. Отмечена тенденция к повышению скорости быстрого кровенаполнения, что отражает снижение исходного тонуса артерий сопротивления в полушариях. Из чего авторы заключили, что курсовое введение Церетона в позднем восстановительном и резидуальном периодах геморрагического инсульта способствует улучшению кровоснабжения головного мозга, особенно его полушарных отделов, и приводит к достоверному улучшению когнитивных функций.

В исследовании Т.Н.Батышева и соавт. (2009 г.) применение Церетона в дозе 4 мл (1 г холина альфосцерата) ежедневно внутримышечно на протяжении 15 дней способ-




РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ЦЕРЕТОН®
При острых состояниях вводят внутривенно (медленно) или внутримышечно по 1 г в сутки (1 ампула) в течение 10–15 дней.

ЦЕРЕТОН® капсулы
В восстановительном периоде черепно-мозговой травмы, ишемического или геморрагического инсульта **Церетон®** назначают по 800 мг утром и 400 мг днем в течение 6 мес. При хронической цереброваскулярной недостаточности и деменции **Церетон®** назначают по 400 мг 3 раза в сутки, предпочтительно после еды, в течение 3–6 мес.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

ствовало улучшению состояния больных с умеренными когнитивными расстройствами, что подтверждалось результатами нейропсихологического исследования с помощью теста MMSE. При этом прирост показателей теста составил в среднем 1,5 балла.

О.С.Левин и соавт. (2009 г.) провели открытое 10-дневное исследование лечебного действия Церетона по сравнению с широко известным ноотропным препаратом пирацетамом при нарушении когнитивных функций. И выявили, что при применении Церетона достоверно чаще, чем при использовании пирацетама, отмечалось улучшение состояния когнитивных функций (40 и 25% соответственно).

Показано, что препарат улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в ЦНС, активизирует ретикулярную формацию. При травматическом поражении мозга на фоне применения холина альфосцерата выявляется увеличение линейной скорости кровотока на стороне травматического поражения мозга, что способствует улучшению неврологической симптоматики, памяти и когнитивных функций.

Е.Г.Менделевич и соавт. (2009 г.) проводили изучение динамики клинических и психометрических показателей у больных с дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией при лечении препаратом Церетон внутривенно капельно (250 мг/4 мл раствора), 10 инфузий. Пациенты исходно жаловались на снижения памяти, трудностей концентрации внимания, общей слабости и повышенной утомляемости, снижения настроения, головные боли, головокружения и шаткость при ходьбе. В результате проведенного лечения у всех исследуемых больных уменьшились частота и интенсивность головных болей, наметилась тенденция к уменьшению ощущения головокружения с объективной картиной увеличения устойчивости при ходьбе и позе Ромберга, уменьшились жалобы астенического характера и проявления эмоциональной лабильности. Наблюдалась достоверная положительная динамика по шкалам самочувствия, активности, настроения. Психометрическая оценка после курса лечения Церетоном выявила достоверное увеличение показателей по шкале MMSE. Было отмечено улучшение показателей слуховой памяти, достоверное уменьшение времени проведения Trail-making test (части А и В), свидетельствующего об улучшении внимания и скорости мышления. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что Церетон оказывает выраженное положительное влияние на когнитивные, эмоционально-аффективные, вестибулярно-координаторные нарушения, а также улучшает общее самочувствие пациентов. Церетон обладает одинаковой эффективностью в лечении больных с различными энцефалопатиями – дисциркуляторной, посттравматической и смешанной с достоверным улучшени-

ем в сфере памяти, концентрации внимания, гибкости мышления и умственной работоспособности.

Опыт терапии Церетоном болезни Альцгеймера был приобретен благодаря исследованию С.Е.Жигульской и соавт. (2001 г.). Для объективной оценки динамики функционального состояния головного мозга при лечении холином альфосцератом пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, авторы провели количественное исследование электроэнцефалограмм, которое показало, что холинергическая стимуляция способствует восстановлению паттерна организации биоэлектрической активности мозга, что является дополнительным свидетельством эффективности холина альфосцерата в терапии деменции.

Имеется также опыт применения Церетона у пациентов с рассеянным склерозом. Данная категория больных часто предъявляет жалобы на снижение памяти и внимания, а когнитивные нарушения выявляются более чем у 1/2 таких пациентов. Работа Н.Н.Масловой и соавт. (2008 г.) была направлена на оценку влияния Церетона на когнитивные функции и психические нарушения у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом. Проведено сравнительное плацебо-контролируемое исследование 40 пациентов, которое показало достоверную эффективность Церетона в плане восстановления памяти и других когнитивных функций, о чем свидетельствовали значимо отличное от плацебо увеличение баллов по шкале MMSE и шкале Ходкинсона, а также повышение уровня запоминания 10 слов. Претерпели положительные изменения и показатели психических функций: уменьшился уровень депрессии по шкале Бэка и уровень тревожности по шкале Спилбергера. Авторы считают, что применение Церетона в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом является целесообразным, поскольку значительно улучшает когнитивные функции, уменьшает депрессию и тревогу.

Таким образом, российскими исследователями накоплен уже значительный положительный опыт применения препарата Церетон в качестве ноотропного средства при острой и хронической сосудистой патологии, травматических поражениях, а также при болезни Альцгеймера и рассеянном склерозе. Проведены плацебо-контролируемые исследования, показывающие достоверную эффективность препарата в отношении когнитивных и аффективных расстройств, а также очаговой неврологической симптоматики. Необходимо отметить также, что во всех перечисленных исследованиях препарат показал себя не только как эффективное, но и как безопасное средство, которое хорошо переносилось пациентами и вызывало минимум побочных эффектов. Из возможных побочных эффектов следует упомянуть тошноту и аллергические реакции. Считается, что Церетон не оказывает влияния на репродуктивный цикл и не обладает тератогенным, мутагенным действием, тем не менее его применение лучше избегать в период беременности и грудного вскармливания.

Заключение

В заключение необходимо сказать, что жалоба на нарушение памяти или других когнитивных функций в любом возрасте требует пристального внимания врача. Нужна тщательная диагностика с целью определения причин данных жалоб и своевременная терапия выявленного заболевания. Нельзя забывать о том, что дезадаптирующее пожилого пациента снижение памяти не является нормальным атрибутом старения, а скорее всего связано с наличием заболевания, требующего профессиональной помощи. И с другой стороны, жалобы на снижение памяти и внимания у лиц молодого возраста могут иметь под собой как органическую, так и функциональную или психиатрическую основу и в любом случае нуждаются в терапии.