

Ю.А. Старчина
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Применение препарата церетон в неврологической практике

Представлены данные исследований эффективности холина альфосцерата в неврологической практике. Анализируются возможности применения отечественного препарата церетон (холина альфосцерат) при сосудистых заболеваниях головного мозга и когнитивных расстройствах различного генеза.

Ключевые слова: холина альфосцерат, церетон, инсульт, когнитивные нарушения.

Контакты: Юлия Александровна Старчина yul-starchina@yandex.ru

Use of cereton in neurological care

Yu.A. Starchina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives the data of studies of the efficacy of choline alfoscerate in neurological care. It analyzes the possibilities of using cereton (choline alfoscerate) made in Russia to treat cerebrovascular diseases and cognitive disorders of different genesis.

Key words: choline alfoscerate, cereton, stroke, cognitive disorders.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina yul-starchina@yandex.ru

Механизмы действия холина альфосцерата

Холина альфосцерат является предшественником ацетилхолина и фосфатидилхолина. В организме под действием ферментов холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат. Затем холин используется в синтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервной системы. В структуре холина альфосцерата содержится 40,5% «защищенного» холина, обладающего электрической нейтральностью, что способствует проникновению холина через гематоэнцефалический барьер (его содержание в головном мозге достигает 45% от его концентрации в сыворотке крови). Глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина мембран нервных клеток, которые повреждаются в результате ишемических процессов в головном мозге и распадаются с образованием жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов. Холина альфосцерат стимулирует синтез ацетилхолина, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Дефицит ацетилхолина лежит в основе заболеваний, сопровождающихся нарушением памяти и других когнитивных функций. Фосфатидилхолин восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов, улучшает пластичность нейрональных мембран. Холина альфосцерат оказывает нейропротективное действие, улучшает функцию рецепторов и синаптическую передачу, церебральный кровоток, усиливает метаболические процессы в ЦНС, активизирует структуры ретикулярной формации головного мозга. В экспериментальных исследованиях ишемии головного мозга под влиянием холина альфосцерата снижалась активность каспаз и прокаспаз, уменьшались потери фосфолипидов и снижалось образование полиненасыщенных жирных кислот, включая арахноидоновую кислоту, замедлялись процессы перекисного окисления липидов. Эти свойства определяют возможность применения препарата при заболеваниях, со-

провождающихся недостаточностью ацетилхолина или нарушением холинергической передачи: ишемическом инсульте, субарахноидальном кровоизлиянии, хроническом цереброваскулярном заболевании, деменции, травме головы.

Применение холина альфосцерата при ишемическом инсульте

Проблема лечения инсульта в России особенно актуальна, так как заболеваемость и смертность от этого заболевания остаются одними из самых высоких в мире. Ежегодно в нашей стране регистрируется более 400 000 инсультов, при этом на ишемический инсульт приходится 70—85% случаев; более 80% больных, перенесших инсульт, имеют ту или иную степень инвалидности [1, 2].

Активно обсуждается применение нейропротективной терапии в остром периоде инсульта. Ее основной целью являются сохранение жизнеспособности мозговой ткани в зоне ишемической полутени до момента восстановления мозгового кровотока медикаментозными способами или при развитии коллатерального кровотока, защита нейронов в условиях реперфузии и уменьшение неврологического дефицита [3]. В России в качестве нейропротективной терапии традиционно широко используют различные препараты, однако следует отметить, что до настоящего времени эффективность ни одного из них не доказана результатами крупных рандомизированных контролируемых исследований.

Холина альфосцерат изучался в остром периоде ишемического инсульта только в неконтролируемых исследованиях (без рандомизации и плацебо-контроля). L. Parnetti и соавт. [4] провели ретроспективный анализ 13 опубликованных клинических исследований больных в остром периоде инсульта или с транзиторной ишемической атакой. В этих исследованиях участвовало 2484 больных, у которых на фоне приема холина альфосцерата отмечены улучшение функционального состоя-

ния и когнитивных функций, уменьшение неврологического дефицита, а также хорошая переносимость терапии.

В нашей стране проведено несколько небольших исследований, посвященных использованию холина альфосцерата в остром периоде ишемического инсульта, в которых отмечена эффективность этого лекарственного средства.

В.И. Шмырев и соавт. [5] исследовали эффективность высоких доз церетона (3000 мг/сут в первые 6 дней и 1000 мг/сут в последующие 10 дней), применяемого внутривенно в остром периоде инсульта. В исследование были включены 55 больных, из них у 27 было нарушено сознание. Больные были разделены на две группы методом послылойной рандомизации, одна группа получала церетон в дополнение к базисной терапии, вторая группа (контрольная) — только базисную терапию. Все больные закончили исследование. Восстановление сознания, регресс очаговых неврологических симптомов и улучшение когнитивных функций наблюдались как в основной, так и в контрольной группе. Однако в группе больных, получавших церетон, констатировано более быстрое восстановление уровня сознания, чем в контрольной группе. Статистически значимые различия отмечены и в динамике восстановления неврологических функций, оцениваемых по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) через 48 и 96 ч после начала заболевания. Как показал анализ, в основной группе достоверное улучшение неврологических функций наблюдалось у пациентов с инсультом лакунарного и атеротромботического типа, в то время как у больных кардиоэмболическим инсультом с большим размером ишемического очага и выраженной степенью неврологических нарушений имелась лишь тенденция к улучшению. К 16-му дню после развития инсульта в группе больных, принимающих церетон, в отличие от пациентов контрольной группы отмечено улучшение когнитивных функций, оцениваемых по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). В группе больных, принимающих церетон, к 30-му дню после начала заболевания наблюдалось достоверное улучшение повседневной жизненной активности, оцениваемой по шкале Рэнкина.

Л.П. Пономарева и соавт. [6] обследовали 43 больных: 20 больных с ишемическим инсультом, поступивших в стационар в 1-е сутки заболевания, и 23 больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии с умеренными когнитивными нарушениями. Всем больным после проведения магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии головного мозга была назначена адекватная базисная терапия. Терапию церетоном проводили по следующей схеме: 1000 мг внутривенно ежедневно в течение 10 дней, при этом исключали прием других ноотропных средств или антиоксидантов. В результате лечения отмечена положительная динамика — улучшение когнитивных функций у больных ишемическим инсультом, уменьшение показателя инвалидности по шкале Бартел. У всех 23 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией также установлена положительная динамика неврологического статуса. Практически все больные инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией отметили хорошую переносимость препарата, только у 3 пациентов развились побочные эффекты в виде гиперемии лица (2 случая) и ощущения жжения в голове (1), которые не потребовали отмены препарата.

М.Ф. Исмагилов и соавт. [7] изучали эффективность церетона у 40 больных в остром периоде ишемического инсульта, начиная с 1-х суток заболевания. Все пациенты получали

базисную терапию, а 20 — дополнительно церетон в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 15 дней. Сравнительный анализ эффективности проводили на 1-й и 21-й день пребывания больных в стационаре по шкалам NIHSS, КШОПС, Рэнкин, Бартел, тесту рисования часов. У получавших церетон дополнительно к основной терапии зафиксировано статистически значимо более выраженные улучшение функционального состояния, когнитивных функций, регресс неврологического дефицита по сравнению с контрольной группой.

Небольшое количество исследований посвящено применению церетона в восстановительном периоде геморрагического инсульта. Так, Т.В. Буйлова и соавт. [8] наблюдали положительное влияние церетона, применяемого в дозе 1000 мг/сут на протяжении 15 дней, на когнитивные функции у 20 больных, перенесших геморрагический инсульт.

Применение холина альфосцерата при когнитивных нарушениях

В связи с постарением населения в мире с каждым годом увеличивается количество людей, имеющих нарушение памяти и других когнитивных функций. Большая часть пациентов с когнитивными расстройствами, достигающими степени деменции, страдают болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией или деменцией смешанного типа. Холинергический дефицит имеет место при всех типах патологии, сопровождающихся когнитивными расстройствами. Когнитивные и двигательные нарушения — основа клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии. Активно изучаются ранние формы цереброваскулярной патологии, проявляющиеся легкими и умеренными когнитивными расстройствами [9—11].

Когда у больных с когнитивными расстройствами имеются ишемические заболевания головного мозга (транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт), сердца или периферических артерий, используют антигипертензивные, антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тиклопидин, агренокс), непрямые антикоагулянты (варфарин) и статины (аторвастатин, симвастатин и др.) [2]. Их применение снижает риск развития повторных инсультов и когнитивных нарушений. Для уменьшения степени когнитивных расстройств рекомендуют достаточную умственную нагрузку, тренировку памяти и прием препаратов, улучшающих познавательные функции. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного препарата.

Эффективность холина альфосцерата в улучшении когнитивных функций после перенесенного инсульта отмечена 15 лет назад в многоцентровом исследовании (без плацебо-контроля), проведенном в Италии [12]. Перенесшим инсульт 2044 больным назначали холина альфосцерат сначала внутримышечно в дозе 1000 мг/сут в течение 28 дней, затем внутрь по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение когнитивных функций и других показателей неврологического статуса. Достоверное улучшение когнитивных функций было выявлено у 71% пациентов. Отмечены хорошая переносимость препарата и низкая частота побочных эффектов — всего 2,14% случаев (жжение в груди — 0,7%, тошнота — 0,5%, нарушение сна — 0,4%, головная боль — 0,2%).

Эффективность холина альфосцерата была показана в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании у 261 больного с легкой или умеренной степенью деменции

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

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



альцгеймеровского типа [13], 132 из которых в течение 180 дней принимали холина альфосцерат по 400 мг 3 раза в день, а 129 — плацебо. Через 90 и 180 дней лечения в группе больных, принимавших холина альфосцерат, отмечено улучшение когнитивных функций по различным показателям нейропсихологического статуса (ADAS-COG, ADAS-Behav, ADAS-Total, GCI), в группе плацебо — отсутствие изменений или ухудшение состояния. Констатирована хорошая переносимость холина альфосцерата у больных с легкой и умеренной степенью деменции.

L. Parnetti и соавт. [4] в уже упоминавшемся обзоре 13 клинических исследований приводят данные об эффективности холина альфосцерата у 1570 больных с деменцией альцгеймеровского и сосудистого типа (при этом у 854 пациентов использовали плацебо-контроль). Установлена эффективность и безопасность применения холина альфосцерата у больных с деменцией. Эффективность холина альфосцерата в лечении когнитивных нарушений, достигающих степени деменции, отмечают зарубежные эксперты [14, 15].

Т.Н. Батышева и соавт. [16] наблюдали 46 больных (средний возраст 43,8 года) с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. Церетон вводили в дозе 1000 мг/сут внутримышечно на протяжении 15 дней. Отмечены хорошая переносимость препарата, субъективное улучшение состояния пациентов, статистически значимое улучшение показателей когнитивных функций, оцениваемых с помощью КШОПС (прирост составил 1,5 балла).

И.Д. Стулин и соавт. [17] провели открытое несравнительное исследование эффективности приема церетона у 25 больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения I и II стадии. Всем пациентам вводили церетон в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 5 дней, затем внутримышечно в течение еще 10 дней. У всех пациентов исследовали неврологический статус, когнитивные и эмоциональные функции, проводили КТ или МРТ головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальную доплерографию, электроэнцефалографию (ЭЭГ). В результате лечения отмечены уменьшение субъективных жалоб, улучшение ночного сна, снижение уровня тревожности, уменьшение выраженности очаговой неврологической симптоматики: нарастание мышечной силы, улучшение координаторных проб в конечностях, уменьшение неустойчивости в пробе Ромберга. К 3-й неделе лечения отмечались

статистически значимое улучшение показателей памяти, тенденция к улучшению показателей внимания и скорости выполнения тестов. При повторном проведении ЭЭГ у 14 больных наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения индекса медленных волн и нормализации альфа-ритма.

А.Н. Бойко и соавт. [18] показали, что на фоне приема холина альфосцерата в дозе 1200 мг/сут в течение 8 нед у больных, перенесших инсульт, отмечалось значительное улучшение памяти.

О.С. Левин и соавт. [19] провели открытое сравнительное 10-дневное исследование эффективности и безопасности применения церетона в сравнении с пирацетамом у пациентов с болезнью Паркинсона и когнитивными расстройствами. Церетон назначали 40 больным (основная группа) в дозе 1000 мг/сут, пирацетам — 20 больным в дозе 2000 мг/сут внутривенно капельно в 200 мл физиологического раствора на фоне противопаркинсонических средств. Средний возраст больных составил 68,1 года, средняя продолжительность заболевания — 5,7 года, стадия паркинсонизма по Хен и Яру — в среднем 2,9 балла. У всех больных диагностированы умеренные когнитивные расстройства или деменция. Состояние пациентов оценивали с помощью комплекса психометрических шкал и нейропсихологических тестов, а также по выраженности основных симптомов паркинсонизма, нежелательных явлений и качеству жизни. При применении церетона достоверно чаще, чем при использовании пирацетама, отмечали выраженное и умеренное улучшение состояния когнитивных функций (40 и 25% соответственно) и достоверно реже — их ухудшение (5 и 15%; $p < 0,05$). При лечении церетонном наблюдалась положительная динамика когнитивного статуса, связанная с улучшением внимания и регуляторных функций. Кроме того, только у больных, получавших церетон, отмечено уменьшение апатии. Переносимость препарата была хорошей: нежелательные краткие и кратковременные явления отмечались только у 6 (15%) больных.

Таким образом, холина альфосцерат (церетон) широко используется в неврологической практике, во многих исследованиях, проведенных в нашей стране и за рубежом, отмечены его эффективность и безопасность при различных неврологических заболеваниях. В России церетон широко используется в остром и восстановительном периоде ишемического инсульта, при терапии когнитивных нарушений различного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Киликовский В.В. и др. Проблема инсульта в Российской Федерации. Качество жизни. М.: Медицина, 2006;2:10—14.
2. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скородец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005;1:231—302.
3. Goldstein L.B. Acute Ischemic Stroke Treatment in 2007. *Circulation* 2007;116:1504—14.
4. 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;122:2041—55.
5. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2008;12:46—9.
6. Пономарева Л.П., Тимошкина Н.Ф., Саранцева Л.Н. и др. Клинический опыт применения церетона при ишемическом инсульте и дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2010;2:62—4.
7. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2009;3:35.
8. Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е. и др. Опыт применения церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2009;2:58—62.
9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренно когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте. *РМЖ* 2004;10:573—6.
10. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. *Неврол журн* 2006;Прил. 1:4—12.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. *Неврол журн* 2004;1:4—8.
12. Barbagallo S.G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks.

An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 1994;717:253—69.

13. 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;25:178—93.

14. Doggrell S.A., Evans S. Treatment of dementia with neurotransmission modulation. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:1633—54.

15. 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.

16. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент* 2009;4—5:10—2.

17. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (церетон) у больных с хронической ишемией мозга. *Журн неврол и психиатр им. С.С.*

Корсакова 2009;7:87—9.

18. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и др. Опыт амбулаторного применения препарата церетро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2007;10:34—40.

19. Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А. и др. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2009;11:42—6.

О.В. Котова

Отдел патологии вегетативной нервной системы НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Роль мелатонина в лечении депрессии

Депрессия остается серьезной проблемой, несмотря на непрерывающийся поток научных исследований, посвященных проблемам аффективных расстройств, и появление новых антидепрессантов. Около 80% госпитализированных и 70% амбулаторных пациентов с депрессией жалуются на расстройства сна. В настоящее время существует несколько гипотез возникновения депрессивных расстройств. Среди них ведущее место занимают гипотезы, связанные с нарушением функции нейротрансмиттеров и хронобиологические концепции (наличие измененных циркадианных ритмов, которые реализуются посредством мелатонина). Имеется большой спектр препаратов, в том числе агомелатин и флувоксамин, способных влиять на обмен мелатонина.

Ключевые слова: депрессия, инсомния, хронобиологическая теория развития депрессии, агомелатин, флувоксамин.

Контакты: Ольга Владимировна Котова ol_kotova@mail.ru

Role of melatonin in the treatment of depression

O.V. Kotova

Department of Autonomic Nervous System Pathology, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Depression remains a serious problem despite the continuous stream of researches on the problems of affective disorders and the emergence of new antidepressants. About 80% of inpatients with depression and 70% of outpatients with this condition complain of sleep disorders. There are presently a few available hypotheses of the onset of depressive disorders. Prominent among them are neurotransmitter dysfunction hypotheses and chronobiological concepts (the presence of altered circadian rhythms mediated by melatonin). There is currently a wide range of drugs that are able to affect melatonin metabolism, amongst which there is agomelatine and fluvoxamine.

Key words: depression, insomnia, chronobiological theory of depression, agomelatine, fluvoxamine

Contact: Olga Vladimirovna Kotova ol_kotova@mail.ru

Депрессия остается серьезной проблемой, несмотря на непрерывающийся поток научных исследований, посвященных проблемам аффективных расстройств, и появление новых антидепрессантов. Депрессивные расстройства характеризуются высоким уровнем психической и соматической коморбидности.

Нарушения сна относятся к наиболее распространенным симптомам депрессии и представляют собой соматические проявления депрессивного расстройства, в связи с чем включены в число диагностических критериев DSM-IV для большого депрессивного эпизода. Около 80% госпитализированных больных и 70% амбулаторных пациентов с депрессией жалуются на затруднения засыпания, прерывистость сна, ранние утренние пробуждения, беспокойный сон, отсутствие чувства отдыха после пробуждения (при нормальной продолжительности сна) [1]. Иногда инсомния настолько выражена, что пациенты воспринимают депрессию как расстройство сна.

Депрессия приводит к снижению качества жизни пациента, негативно сказывается на членах его семьи (они ча-

ще страдают депрессией) и в результате имеет отрицательные экономические последствия [2—5].

По данным ВОЗ, от 4 до 6% населения Земли страдает депрессией (риск заболевания в течение жизни составляет 15—20%), но только 20% заболевших обращаются за медицинской помощью. Данные крупномасштабных эпидемиологических исследований (КОМПАС, КООРДИНАТА, ШАНС и др.) свидетельствуют о том, что до 45—50% пациентов, обратившихся за помощью по поводу соматического заболевания, страдают расстройствами депрессивного спектра, при этом выраженная депрессия регистрируется у 23% [5,6].

Существует несколько гипотез возникновения депрессивных расстройств. Среди них ведущее место занимают гипотезы, связанные с нарушением функции нейротрансмиттеров и хронобиологические концепции (наличие измененных циркадианных ритмов). В рамках хронобиологических нарушений основное значение придается расстройствам сна. При этом раннее выявление и лечение нарушений сна у больных депрессией некоторые авторы [7] рассматривают в качестве профилактики рецидива болезни.