

Перспективы применения препарата Церетон при терапии болезни Альцгеймера

Н.Л.Зуйкова, В.Э.Медведев

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПК МР РУДН

Резюме. На современном этапе развития медицины основные методы при лечении болезни Альцгеймера наряду с применением глутаматергической фармакотерапии направлены на коррекцию холинергической недостаточности. Одним из перспективных направлений нейропротекции считается воздействие на холиновый обмен в центральной нервной системе (ЦНС) за счет препаратов – донаторов холина и препаратов, обладающих антихолинэстеразным действием. Преимуществами обладают мультифункциональные препараты, эффект которых направлен на прерывание различных патофизиологических механизмов, ответственных за развитие симптомов деменции. Механизм действия, а также клинические эффекты и хорошая переносимость препарата Церетон (холина альфосцерат) обуславливают возможность и перспективность его применения в комплексной терапии болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, нейропротекция, Церетон.

Future prospects of cereton administration in treatment of alzheimer's disease

N.L.Zuykova, V.E.Medvedev

Chair of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Russian University of People's Friendship

Summary. In contemporary medicine one of main trends in Alzheimer's disease treatment along with glutamatergic pharmacotherapy is correction of cholinergic insufficiency. Bringing influence on cholinergic metabolism in CNS with the help of choline donors and anticholinesterase agents is considered to be perspective way of neuroprotection. Multifunctional agents that affect different pathogenetic mechanisms of dementia are preparations of choice.

Cereton (choline alfoscerate) administration in complex treatment of Alzheimer's disease is perspective due to its mechanism of action, clinical effect and good tolerability.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, neuroprotection, Cereton.

Введение

Согласно результатам пролонгированных когортных исследований заболеваемость различными типами деменции составляет 10–15 случаев на 1 тыс. человеко-лет, при этом на долю болезни Альцгеймера (БА) приходится более половины – 5–8 случаев [18]. По данным Всемирной организации здравоохранения, БА страдают 0,379% мировой популяции, а прогноз достигает значений 0,441% к 2015 и 0,556% – к 2030-му годам [30]. В возрастной группе 75–84 лет показатель встречаемости БА составляет 19%, а в возрасте старше 84 лет – 42% [20].

Как правило, одними из первых проявлений БА (как и при сосудистой мозговой недостаточности или сочетанного сосудисто-нейродегенеративного процесса) являются когнитивные расстройства [3].

По степени тяжести выделяют легкие, умеренные когнитивные расстройства (УКР) и деменцию.

Легкие когнитивные расстройства зачастую не осознаются больными и диагностируются лишь при выполнении различных тестовых заданий [10].

Под термином УКР понимаются нарушения произвольного внимания, памяти, ассоциативного мышления, переключения с одной задачи на другую и т.п., не приводящие к выраженной социальной и бытовой дезадаптации, но осознаваемые пациентом и также выявляемые при нейропсихологическом тестировании [10].

Выделение легких и умеренных когнитивных расстройств важно с практической точки зрения, поскольку позволяет не только диагностировать деменцию на ранней стадии, но и своевременно начать терапевтические мероприятия, способствующие замедлению прогрессирования БА и, соответственно, инвалидизации пациентов [9].

Исследование патогенеза БА в последние годы привело к расширению представлений о механизмах развития заболевания и способствовало разработке комплексных терапевтических программ, включающих нормализацию обмена веществ, оказания нейротрофического и нейропротективного действия [14].

На современном этапе развития медицины основные усилия врачей наряду с применением глутаматергической (мемантин) фармакотерапии направлены на коррекцию холинергической недостаточности, которой отводится одна из ведущих ролей в развитии БА [15], а также острого или транзиторного нарушения мозгового кровообращения у лиц пожилого и старческого возраста [7]. Одним из перспективных направлений нейропротекции считается воздействие на холиновый обмен в ЦНС за счет препаратов – донаторов (при поступлении которых увеличивается содержание холина) и препаратов, обладающих антихолинэстеразным действием (ингибиторы холинэстеразы: галантамин, донепезил, ривастигмин и такрин) [22]. При этом клиническая реальность указывает на то, что преимуществами должны обладать мультифункциональные препараты, действие которых направлено на прерывание нескольких патофизиологических механизмов (включая редукцию эффектов, профилактики смерти клеток, стимуляцию нейрогенерации и пластичности и т.д.), ответственных за развитие различных симптомов деменции [4].

Одним из представителей группы нейрометаболических препаратов, обладающих комплексным нейротрофическим и антиоксидантным действием, является холина альфосцерат (Церетон).

Механизм действия

В ткани головного мозга холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат, что приводит к частичной компенсации холинергического дефицита. Кроме того, являясь центральным холиностимулятором, холина альфосцерат обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, что определяет эффекты увеличения пластичности нейронных мембран, передачи нервных импульсов и обеспечение нормализации общего и регионального кровотока [2].

Усиление метаболических процессов в головном мозге, нормализация пространственно-временных характери-

стик спонтанной биоэлектрической активности мозга и активизация ретикулярной формации под влиянием холина альфосцерата обеспечивают клинические эффекты в виде положительного влияния на познавательные, психические и поведенческие функции [8].

Эффективность

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании De Jesus Mogeno [31] изучались эффективность и переносимость холинэргического предшественника холина альфосцерата (ХА, капсулы по 400 мг три раза в день в течение 180 дней) при лечении когнитивных нарушений, вызванных болезнью Альцгеймера легкой или средней степени тяжести. В исследование были включены 261 пациент (132 в группу ХА, 129 в группу плацебо). Средний возраст в группе ХА составил 72,2 года; в группе плацебо - 71,7 лет. Среднее уменьшение балла по шкале ADAS-Cog в первой группе составило 2,42 пункта после 90 дней лечения и 3,20 в конце лечения. В то время, как во второй группе 0,36 пунктов после 90 дней и 2,90 после 180 дней терапии. В группе ХА все остальные показатели (MMSE, GDS, ADAS-Behav, ADAS-Total, CGI) последовательно улучшались после 90 и 180 дней терапии; в группе плацебо указанные показатели оставались неизменными либо ухудшались. Статистически значимая разница в показателях ADAS-Cog, MMSE, GDS, ADAS-Total, CGI регистрировалась на 90 и 180 день лечения; в показателях ADAS-Behav и GIS на 180 день лечения.

Эффективность холина альфосцерата (Церетон) подтверждена методами доказательной медицины в ходе клинических исследований также и у пациентов с сосудистой деменцией, дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией [1]. Получены положительные результаты и при применении препарата в составе комплексной терапии у больных, перенесших острый инсульт [8].

В исследовании Т.Н.Батышевой и соавт. [1], выполненном на выборке из 46 пациентов (19 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 39 до 59 лет (в среднем 43,8±7,2 года), предъявлявших на момент включения в обследование жалобы на умеренно выраженные когнитивные расстройства различного генеза (снижение памяти, трудности запоминания, нарушения концентрации внимания, снижение темпа умственной деятельности), холина альфосцерат (Церетон) назначался по 1 г в сутки внутримышечно в первой половине дня после приема пищи курсом 15 дней.

На фоне терапии пациенты сообщали о появлении «ощущения легкости, ясности в голове», «облегчения процессов запоминания», «повышения умственной работоспособности»; 39,4% пациентов оценивали улучшение состояния как «значительное», 36,7% – как «умеренное».

Результаты самонаблюдения больных соотносились с объективизированными данными психометрической оценки их состояния. Указанная динамика соответствовала увеличению балла по Визуальной аналоговой шкале состояния на 9,85 пунктов по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Прирост показателей по стандартному Краткому опроснику оценки психических функций (Mini-mental state examination – MMSE) составлял в среднем 1,5 балла ($p < 0,05$). Кроме того, согласно шкале общего клинического впечатления «значительное улучшение» состояния отмечалось у 32,6% больных, «умеренное» – у 30,4% пациентов.

В публикации Е.Г.Менделевича и соавт. [5] представлены данные об изучении динамики клинических и психометрических показателей у 30 больных (14 женщин и 16 мужчин) с энцефалопатией на фоне терапии Церетоном (внутривенно капельно, 250 мг в сутки, в количестве 10 инфузий).

После курса терапии по результатам сравнительного анализа с исходным уровнем теста САН (самочувствие, ак-



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.

тивность, настроение) фиксировалась достоверная положительная динамика по соответствующим шкалам. В результате проведенного лечения у больных уменьшалась частота и интенсивность головных болей ($p < 0,05$), намечалась тенденция к уменьшению ощущения головокружения с объективной картиной увеличения устойчивости при ходьбе и позе Ромберга ($p < 0,05$).

При помощи психометрической оценки эффективности курса лечения Церетон установлен, что у всех больных достоверно увеличиваются показатели по шкале MMSE, отмечается улучшение параметров слуховой памяти, уменьшение времени проведения Trail-making test, свидетельствующего об улучшении внимания и скорости мышления. Важно заметить, что положительная динамика последнего показателя после курса лечения достигалась как у больных с дисциркуляторной, так и с посттравматической энцефалопатией.

И.А.Грибачева и соавт. [2] провели исследование эффективности препарата Церетон (1000 мг в сутки на протяжении 15 дней) в комбинации с базисной терапией у пациентов с хронической церебральной ишемией (диэнцефальная энцефалопатия I и II стадии), подтвержденной методами нейровизуализации (МРТ в условиях естественной контрастности и с искусственным контрастированием) и умеренными клиническими признаками атеросклероза.

Интересно, что на фоне результатов исследования, свидетельствовавших о клинической эффективности препарата Церетон в лечении когнитивных расстройств при хронической церебральной ишемии 1–2-й степени и достоверном снижении выраженности основных клинических симптомов УКР, авторы указывают на то, что холина альфосцерат продемонстрировал легкое седативное, анксиолитическое и антидепрессивное действия.

В ходе рандомизированного контрольно-группового исследования В.И.Шмырева и С.Н.Крыжановского [8] Церетон назначался 55 пациентам 65–85 лет в дозе 3000 мг в сутки на протяжении острейшего периода (до 6-го дня) впервые возникшего ишемического инсульта и по 1000 мг в сутки в течение дальнейших 10 дней при внутривенном струйном введении. Начиная уже с 16-го дня наблюдения у пациентов основной группы отмечалось улучшение когнитивных функций согласно шкале MMSE, имеющее достоверное отличие от контрольной группы (не получавших Церетон). Такая же динамика выявлена и при измерении повседневной жизненной активности по шкале Рэнкина.

В статье Parnetii L., Amenta F., Gallai V. [32] проанализирована литература по клинической эффективности холина альфосцерата. В опубликованных результатах тринадцати клинических исследований, включавших 4054 пациента, изучалось применение ХА при различных формах деменции дегенеративного, сосудистого или смешанного генеза, таких, каксенильная деменция Альцгеймеровского типа или сосудистая деменция, а также при острых цереброваскулярных заболеваниях, таких, как транзиторная ишемическая атака либо инсульт. Десять исследований были контролируемы с участием другого препарата либо плацебо. По результатам шкал MMSE при СДАТ и Sandoz Clinical assessment Geriatric (SCAG) ХА значительно улучшал состояние пациентов. Клинические результаты, наблюдавшиеся в группе ХА, были сопоставимы либо превосходили результаты в контрольных группах активного лечения и в группах плацебо. Анализ результатов указывает на внутреннее постоянство полученных при различных экспериментальных ситуациях клинических данных, особенно касающихся когнитивных симптомов (память, внимание), характеризующих клиническую картину деменций позднего возраста.

Переносимость

В большинстве исследований получены данные о хорошей переносимости терапии холина альфосцератом (Церетон).

По наблюдениям Т.Н.Батышевой и соавт. [1], умеренно выраженные и не требующие прекращения терапии побочные эффекты холина альфосцерата в виде ощущения сердцебиения, диспептических расстройств, диссомнических нарушений регистрировались у 12,8% больных.

Другие авторы указывают на полное отсутствие каких-либо нежелательных явлений местного и общего уровня, связанных с приемом Церетона (холина альфосцерат) или режимом его дозирования [8].

Также в клинико-фармакологических испытаниях не выявлялось значимого взаимодействия с препаратами других групп [3].

Выводы

Результаты проведенных исследований позволяют констатировать, что холина альфосцерат (Церетон) – эффективное лекарственное средство, демонстрирующее положительные результаты при лечении деменции альцгеймеровского типа, а также УКР на фоне острой и хронической цереброваскулярной недостаточности различного генеза у пациентов среднего, старшего и преклонного возраста.

Основные клинические эффекты препарата реализуются достоверным улучшением в памяти, концентрации внимания, гибкости мышления, умственной работоспособности и способности к концентрации внимания.

Холина альфосцерат (Церетон) повышает настроение, оптимизирует познавательные и поведенческие реакции, устраняет эмоциональную неустойчивость, апатию [2].

В ходе проведенных исследований серьезных нежелательных явлений на фоне терапии препаратом Церетон практически не отмечается. Препарат не оказывает негативного влияния на жизненно важные функции, концентрацию внимания, координацию движений. У некоторых пациентов регистрируются отдельные транзиторные побочные эффекты (сердцебиение, диспепсия, диссомния), не требующие коррекции дозировок или отмены препарата, что также является свидетельством его хорошей переносимости и способствует высокой приверженности терапии и комплаентности у данной категории больных.

Таким образом, механизм действия, приводящий к частичной компенсации холинергического дефицита, увеличению пластичности нейронных мембран, передачи нервных импульсов и обеспечение нормализации общего и регионарного кровотока, а также клинические эффекты препарата Церетон (холина альфосцерат) обуславливают возможность и перспективность его более широкого применения в комплексной терапии БА, требующих, однако, подтверждения в целенаправленных клинических и фармакотерапевтических исследованиях.

Список использованной литературы

1. Батышева Т.Н., 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.
2. Грибачева И.А., Муляров Д.Ф., Доронин Б.М., Шашуков Д.А. Применение препарата Церетон в комплексном лечении умеренных когнитивных расстройств у больных молодого возраста с хронической церебральной ишемией. http://www.cereton.ru/?mod=med_stats&news=15
3. Краснослободцева Л.А. Новый ноотропный препарат при умеренных нарушениях памяти (обзор). *Псих. расстройства в общей медицине*. 2010; 1: 60–3.
4. Медведев В.Э. Мемантин при терапии болезни Альцгеймера. *Обзорные психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. 2010; 4: 51–5.
5. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Душин Д.Н., Богданов Э.И. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. *РМЖ*. 2009; 13 (3): 384–6.
6. Нюхалов Г.А. Комплексное лечение (препарат Церетон и психотерапия) пациентов с органическими и личностными расстройствами. *Психиатр. и психофармакотер.* 2010; 4: 26–8.
7. Скворцова В.И., Ефремова Н.М., Шамалова Н.А. и др. Церебральная

- ишемия и нейропротекция. Качество жизни. М.: Медицина 2006; 2 (13): 37.
8. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта. Журн. неврологии и психиатрии 2008; 12: 46–9.
9. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврол. журн. 2006; 1: 4–12.
10. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврол. журн. 2004; 9 (1): 4–8.
11. Bermejo-Pareja F, Benito-LeChn J, Vega S et al. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. J Neurol Sci 2008; 264 (1–2): 63–72.
12. Bowler JV. Vascular Cognitive Impairment. Stroke 2004; 35: 386–8.
13. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Grabam K, Arrighi MH. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia 2007; 3 (3): 186–91.
14. Bullock R. New drugs for Alzheimer's disease and other dementias. British J of Psychiatry 2002; 180: 135–9.
15. Craig D, Mirakbar A, Hart DJ et al. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. Am J of Geriatric Psychiatry 2005; 13 (6): 460–8.
16. D3valos A, Castillo J, Alvarez-SabTn J et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke. An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. Stroke 2002; 33: 2850–7.
17. 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): 178–93.
18. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy: The ILSA Study. J Am Geriatr Soc 2002; 50 (1): 41–8.
19. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366 (9503): 2112–7.
20. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol 2003; 60 (8): 1119–22.
21. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornboldt H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomized clinical trials. BMJ 2005; 331: 321–7.
22. Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. Intern J of Geriatric Psychiatry 2000; 15: 203–7.
23. Maniega SM, Cvorov V, Armitage PA. Choline and Creatine Are Not Reliable Denominators for Calculating Metabolite Ratios in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2008; 39.
24. 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): 2041–55.
25. Petersen R, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Archives of Neurology 2001; 58: 1985–92.
26. Rapp MA, Reischies FM. Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). Am J of Geriatric Psychiatry 2005; 13 (2): 134–41.
27. Spaan PE, Raaijmakers JG, Jonker C. Alzheimer's disease versus normal ageing: a review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. J of Clin Experimental Neuropsychology 2003; 25 (2): 216–33.
28. Tobinick E. Perispinal etanercept for treatment of Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2007; 4 (5): 550–2.
29. Waldemar G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol 2007; 14 (1): 1–26.
30. World Health Organization Neurological Disorders: Public Health Challenges. Switzerland. World Health Organization 2006: 204–7.
31. 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 Jan; 25(1): 178–93.
32. 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 Nov; 122(16): 2041–55.

Сведения об авторах

Зуйкова Надежда Леонидовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ГОУ ВПО РУДН. E-mail: sar_2003@mail.ru

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ГОУ ВПО РУДН. E-mail: melkorcord@mail.ru