Применение холина альфосцерата у больных с постинсультными когнитивными нарушениями

Н.В.Шахпаронова, А.С.Кадыков

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире. В России ежегодно регистрируется более 400 тыс инсультов [2]. При этом наблюдается «омоложение» инсульта с увеличением его распространенности среди лиц трудоспособного возраста [4]. В стране насчитывается свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, и более чем у 80% имеется инвалидность различной степени тяжести. Помимо двигательных, речевых нарушений, у этих больных нередко наблюдаются когнитивные нарушения (КН). Так, по данным А.Н.Бойко и др. [3], частота КН у больных, перенесших инсульт, достигала 68%. По данным И.В.Дамулина [7], КН наблюдаются у 40–70% больных, перенесших инсульт.

Причиной постинсультных когнитивных нарушений могут быть:

• Массивные кровоизлияния и обширные инфаркты. Значение объема инфаркта или кровоизлияния для развития когнитивных нарушений и деменции связывают с тем, что по достижении ими определенной (критической) величины наступает срыв компенсаторных возможностей мозга, обеспечивающих нормальное функционирование мнестико-интеллектуальной сферы.

• Множественные инфаркты. Данные о значении числа мозговых инфарктов в формировании когнитивных нарушений разноречивы. Так, J.Bomler [12] показал, что число макроскопических очагов сосудистого поражения было большим у больных с когнитивными нарушениями и деменцией.

• Единичные, относительно небольшие инфаркты, расположенные в функционально значимых зонах: передне-медиальных отделах зрительного бугра и близких к нему областей, лобных долях, теменно-височно-затылочных областях мозга, медиобазальных отделах височной доли, включающие гиппокамп, бледных шарах. Оказалось, что особенно велика вероятность развития деменции при сочетании таламических инфарктов с корковыми отделами, а также инфарктов, локализующихся в подкорковых структурах и лобной коре. Когнитивные нарушения или деменция, обусловленные инфарктами в функционально значимых зонах, с течением времени не нарастают, а даже уменьшаются. Так, по данным Н.Н.Яхно и соавт. [10] улучшение когнитивных функций наблюдается у 1/3 больных к концу острого периода инсульта. Степень регресса бывает разной и зависит от локализации инфаркта, его расположения в доминантном или субдоминантном полушарии, одно- или двустороннем поражении, наличия предшествующего поражения мозга, которое до инсульта было асимптомным.

Схематично патофизиологическую последовательность развития сосудистых когнитивных расстройств можно представить в следующем виде. Патология крупных и мелких артерий мозга вследствие различных заболеваний – артериальной гипертонии, атеросклероза, сахарного диабета вызывает хроническую ишемию и/или острые нарушения мозгового крово-

обращения с повреждением функционально значимых зон коры мозга, подкоркового белого вещества, базальных ганглиев, мозгового ствола и развитием легких и умеренных когнитивных нарушений. Нарастание тяжести цереброваскулярных нарушений приводит к дополнительному функционально значимому повреждению нейротрансмиттерных систем. Выраженное повреждение вещества мозга и нейротрансмиттерной регуляции снижает когнитивные возможности до качественно иного уровня – деменции. Исследование посмертно взятой ткани мозга подтвердили роль холинергического дефицита у больных сосудистой деменцией, включая сниженную холинэстеразную активность в коре головного мозга, гиппокампе и стриатуме. Сниженный уровень ацетилхолина в спинномозговой жидкости при сосудистой деменции и корреляция степени его снижения с глубиной деменции у больных также подтверждают заинтересованность обмена центрального ацетилхолина в развитии сосудистой деменции.

Выделяют три степени тяжести когнитивных нарушений:

При ***легкой степени*** – больные имеют минимальный когнитивный дефицит, что проявляется в снижении концентрации внимания, умственной работоспособности, запоминании нового материала. При этом больные полностью ориентированы, хорошо выполняют тесты, определяющие состояние оперативной памяти, контролируют свое поведение и эмоции.

При ***умеренной степени*** – у больного отмечается снижение памяти и внимания средней степени, а также снижение контроля над поведением и эмоциями.

При ***выраженной степени*** когнитивных нарушений (деменция) наблюдаются полимодальные нарушения памяти и интеллекта в сочетании с дезориентировкой и социальной дезадаптацией различной степени выраженности.

Проведенное нами исследование показало, что степень восстановления сложных навыков самообслуживания и двигательная активность находятся в тесной зависимости от состояния когнитивных функций. Чем лучше память и внимание, чем стабильнее эмоциональное состояние, тем лучше восстановление, тем шире возможности больного в применении навыков самообслуживания в своей активной жизни.

Установлено отрицательное влияние выраженных когнитивных нарушений на степень восстановления сложных двигательных навыков: на степень мобильности, двигательный контроль, ведение домашнего хозяйства, активность в повседневной жизни, самоконтроль и качество жизни.

Риск развития деменции в 2 раза выше у пожилых больных, которые перенесли инсульт, чем у людей того же возраста, но без инсульта [13, 16]. У половины больных, перенесших инсульт, встречаются легкие и умеренные когнитивные нарушения.

С учетом изложенной патофизиологической схемы развития сосудистых когнитивных нарушений лечебная стратегия должна быть дифференцированной и включать на всех этапах:

- этиопатогенетическую терапию – гипотензивные, дезагреганты/антикоагулянты с целью воздействия на механизмы оксидантного стресса [6];
- коррекционную терапию, включающую метаболические и нейропротекторные средства, препараты, воздействующие на нейротрансмиттерные системы, корригирующие когнитивные, эмоционально-волевые и другие психические нарушения. Среди этих препаратов особое место занимает холина альфосцерат [1].

Центральный холиномиметик – холина альфосцерат – после введения в организм расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин участвует в синтезе ацетилхолина, который является основным нейромедиатором, обеспечивающим реализацию когнитивных функций. Глицерофосфат является предшественником мембранных фосфолипидов и миелина, поэтому улучшает мембранную пластичность [9], функцию рецепторов и синаптическую передачу, активирует структуры ретикулярной формации головного мозга. Улучшает настроение, способствует устранению эмоциональной неустойчивости, раздражительности и апатии. Обладает отчетливым ноотропным действием, улучшает познавательные

Информация о препарате

ЦЕРЕТОН (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия)
Холина альфосцерат
Раствор для в/в и в/м введения, 250 мг/мл,№3 и №5
капсулы 400 мг №14 и №28

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Ноотропное средство. Центральный холиностимулятор, в составе которого содержится 40,5 % метаболически защищённого холина. Метаболическая защита способствует выделению холина в головном мозге. Обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в центральной нервной системе, активирует ретикулярную формацию. Увеличивает линейную скорость кровотока на стороне травматического поражения мозга, способствует нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга, регрессу очаговых неврологических симптомов и восстановлению сознания; оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией и остаточными явлениями нарушения мозгового кровообращения). Оказывает профилактическое и корригирующее действие на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность. Стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях; участвуя в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипида), улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов. Не оказывает влияния на репродуктивный цикл и не обладает тератогенным, мутагенным действием.

ПОКАЗАНИЯ
Острый и восстановительный периоды тяжёлой черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта, восстановительный период геморрагического инсульта, протекающие с очаговой полушарной симптоматикой или симптомами поражения ствола мозга; психоорганический синдром на фоне дегенеративных и инволюционных изменений мозга; когнитивные расстройства (нарушения мыслительной функции, памяти, спутанность сознания, дезориентация, снижение мотивации, инициативности и способности к концентрации внимания), в том числе при деменции и энцефалопатии; старческая псевдомеланхолия.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

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

сотекс

функции, внимание, запоминание и воспроизведение информации.

Эффективность холина альфосцерата была доказана в ряде крупных исследований. G.Barbagallo и соавт. [11] в открытом многоцентровом клиническом исследовании, в которое были включены 2044 пациента, показано достоверное улучшение когнитивных функций у 71% пациентов после перенесенного инсульта. Пациентам препарат вводился внутримышечно по 1000 мг/сут в течение 4 нед, затем они принимали препарат в дозе 1200 мг/сут на протяжении 5 мес. L.C.Parnetti и соавт. [14, 15] провели ретроспективный анализ 13 опубликованных клинических исследований пациентов с ОНМК и транзиторными ишемическими атаками. У всех пациентов была достигнута значительная компенсация неврологического дефицита через 5 мес приема препарата. А.Н.Бойко с соавт. [3] показали, что на фоне приема холина альфосцерата в дозе 1200 мг/сут в течение 8 нед у больных, перенесших инсульт, отмечено значительное улучшение памяти.

Одним из применяемых препаратов холина альфосцерата в Российской Федерации является Церетон, производства компании ЗАО «Фармфирма «Сотекс». В Центральной клинической больнице было проведено плацебо-контролируемое исследование, в котором Церетон применяли у больных в остром периоде ишемического инсульта [17]. В исследование были включены 55 пациентов, в том числе 27 – с нарушением сознания. Церетон вводился внутривенно в дозе 3000 мг/сут в течение первых 6 дней (острый период) и по 1000 мг в течение последующих 10 дней. Применение Церетона в лечении острых нарушений мозгового кровообращения у больных, перенесших лакунарный или атеротромботический инсульт, статистически достоверно по сравнению с контрольной группой способствовало улучшению когнитивных функций, повышению повседневной жизненной активности.

Холина альфосцерат (Церетон) вводится внутримышечно или внутривенно медленно. Разовая доза 1000 мг/сут, курс лечения (в зависимости от выраженности когнитивного дефицита) 10–20 дней. Затем препарат назначают внутрь в суточной дозе 1200 мг (800 мг утром и 400 мг днем) до еды. Длительность курса лечения от 3 до 6 мес. Препарат хорошо переносится, побочные действия встречаются редко.

Наряду с медикаментозным лечением больным с постинсультными когнитивными нарушениями показано проведение длительных курсов коррекционных занятий с нейропсихологом и логопедом-афазиологом (при наличии сопутствующих нарушений речи, чтения и письма). Целью психолого-логопедических занятий является выявление центрального дефекта в структуре нарушений высших психических функций, организация деятельности пациента по преодолению выявленных нарушений с опорой на сохранные функции.

Для улучшения памяти важно усиление ее предпосылок. С этой целью можно использовать 3 следующих направления:

- обучение методу, способствующему регистрации информации, развитию наблюдательности и внимания;
- обучение методу, облегчающему закрепление, удержание и вспоминание зарегистрированной информации. В его основе лежит либо эффект повторения (наиболее простой и приемлемый), либо развитие способности организовать запоминание с помощью определенных приемов (ассоциаций), воображения, эффективного воздействия, волевого усилия, требующих известной сохранности интеллекта, личности;
- выработка переноса обучения в искусственных условиях на ситуации реальной жизни.

Больным объясняют смысл занятий. Путем обязательных привычных упражнений вырабатывается активная положительная установка к проведению таких занятий. Следует строго соблюдать принцип постепенности в усложнении занятий – от простого через повторение к сложному. Нужно избегать утомления от занятий. Они должны быть частыми, но короткими по времени – ежедневно в течение 45 мин с коротким перерывом для отдыха. Создается атмосфера игры, что позволяет добиться заинтересованности, эмоционально оживляет, улучшает мотивацию.

Тренировка памяти больного производится с учетом особенностей его личности, интеллектуального багажа и нарушений памяти, отсутствия негативной установки к занятиям.

Литература

1. Аракелян Г.В., Стуров Н.В. Эффективность холина альфосцерата при цереброваскулярных заболеваниях. Фундаментальные исследования. 2006; 1: 22.

2. Батышева Т.Т. Реабилитация больных с заболеваниями нервной системы в условиях специализированной поликлиники восстановительного лечения. Мед. Помощь. 2003; 6: 22–24.

3. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и соавт. Опыт амбулаторного применения препарата церепро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. Журнал невропат. и психиатр. 2007; 107: 10: 34–40.

4. Виленский Б.С. Препараты нейротрофического действия в лечении инсульта. Качество жизни. 2003; 2: 3–7.

5. Вознюк И.А., Одинак М.М., Кузнецов А.И. Применение глиатилина у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Сосудистая патология нервной системы.СПб.: 1998; 167–172.

6. Дамулин И.В. Дифференциальная диагностика и терапия деменций. Consilium medicum. 2003; 5: 12: 721–726.

7. Дамулин И.В. Постинсультная деменция. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 1: 28–32.

8. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: В.МедА. 2002; 77.

9. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Применение глиатилина в лечении сосудистых когнитивных расстройств. Материалы конф. «Ежегодные Давиденковские чтения. Актуальные проблемы клинической неврологии». СПб.: 2009; 151.

10. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004; 9: 1: 4–8.

11. Barbagallo S.G. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. Sci. 1994; 717: 253–269.

12. Bomler J.V. Vascular cognitive impairment. Stroke. 2004; 35: 386–388.

13. Desmond D.W., Morony J.T., Raik M.C. et al. Freguency and clinical determinatts of dementia after scchemic stroke. Neurology. 2000; 54: 1124–1131.

14. Parnetti L., Abate G., Bartorelli L., Cucinotta D., Cuzzupoli M., Maggioni M., Villardita C., Senin U. Alpha Glyceryl-Phosphorylcholine in dementia. Drugs Aging. 1993; 3 (2): 159–164.

15. Parnetti L. et al. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech Ageing Dev. 2001; 122 (16): 2041–2055.

16. Voisin T., Rous de Feneyrols A., Pavy le Traon A. et al. Cognitive impairment after first lacunar stroke: clinical features and risk factors. Cerebrovasc.Dis. 2002; 13: Suppl. 3: 69.

[17]. Шмырев В.И., Крыжановский С.М.. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии. 2008; 12: 53–56.