

**В.В. Василовский, Н.П. Волошина, Т.Н. Ткачева,  
Т.В. Негреба, И.К. Волошин-Гапонов**

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

## Опыт применения препарата Цераксон® у пациентов с рассеянным склерозом прогрессивного типа течения

Изучена терапевтическая эффективность препарата Цераксон® относительно когнитивных функций, астенического симптомокомплекса, депрессивной симптоматики у 30 пациентов (17 женщин и 13 мужчин, средний возраст — 33,1±5,6 года) с рассеянным склерозом прогрессивного типа течения. Участников исследования распределили на две равных по количеству группы — основную, в которой традиционную метаболическую терапию сочетали с применением препарата Цераксон®, и контрольную, в которой применяли только метаболическую терапию. Цераксон® применяли по 1000 мг на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 10 дней, затем — по 200 мг (2 мл) раствора для перорального применения 3 раза в сутки в течение 30 дней. Исследование проведено с помощью тестирования по трем шкалам, отражающим уровень когнитивных функций (PASAT), астении (MFIS 21), тревоги и депрессии (HADS). Полученные данные свидетельствуют о преобладающем лечебном эффекте препарата Цераксон® по сравнению с традиционной метаболической терапией, который проявлялся минимизацией когнитивной дисфункции в виде повышения скорости обработки счетной информации и способности выполнять две задачи одновременно; снижения проявлений астенического симптомокомплекса, связанных с повышением субъективных оценок пациентами своего физического и умственного функционирования; уменьшения выраженности большого количества симптомов тревоги и депрессии.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, нейропротекция, цитиколин, Цераксон®.

### Введение

В последние годы наблюдается неуклонный рост рассеянного склероза (РС) — тяжелого прогрессирующего заболевания, приводящего к стойкой утрате трудоспособности преимущественно лиц молодого возраста, влекущей необходимость в постороннем уходе (Гусев Е.И. и соавт. (ред.), 2004).

Клиническое многообразие РС обусловлено не только ведущими (ядерными) симптомами, свидетельствующими о поражении различных функциональных систем, но и большим спектром когнитивных, аффективных и других психопатологических расстройств, существенно влияющих на повседневную активность и осложняющих проведение лечебных и реабилитационных мероприятий, особенно при выраженном неврологическом дефиците.

Среди многообразных психопатологических нарушений при РС ведущее значение приобретают когнитивный дефицит разной степени тяжести, астенический симптомокомплекс, тревожно-фобические расстройства, депрессивный синдром (Коркина М.В. и соавт., 1986; Гусев Е.И. и соавт. (ред.), 2004). Степень выраженности нейропсихологических нарушений, по данным некоторых авторов, связана с различной локализацией очагов демиелинизации и дегенерации, в первую очередь в перивентрикулярных зонах, мозжечке, лобной коре, мозолистом теле (Алексеева Т.Г. и соавт., 2000; 2002). Другие исследователи не нашли прямой ассоциации между тяжестью нейропсихологиче-

ских, в первую очередь психоэмоциональных, нарушений и выраженностью очагового поражения мозга при РС. Эти нарушения также не всегда коррелируют с физическим состоянием, степенью инвалидизации, данными магнитно-резонансной томографии. Вместе с тем они значительно ухудшают качество жизни большинства пациентов, что находит отражение в различных показателях, которые выявляют с помощью шкал стандартных опросников (Foong J. et al., 1997; Гусев Е.И. и соавт. (ред.), 2004).

Всемирная организация здравоохранения определяет «качество жизни» как индивидуальное соотношение места человека в жизни общества в контексте культуры, систем ценностей, которые декларирует данное общество, и целей конкретного индивидуума, его планов, возможностей, степени общей неустроенности. По сути понятие «качество жизни» — это физическое и социальное благополучие, каким его воспринимает сам человек, включая удовлетворенность уровнем своей физической, психологической, социальной и духовной жизни (Всемирная организация здравоохранения, 1995). К сожалению, в клинической медицине при оценке состояния больного РС основное внимание уделяют поражению различных функциональных систем, то есть степени выраженности неврологического дефицита, тогда как психоэмоциональному состоянию, включая особенности индивидуума, уровень его независимости, социальное положение, отношение к болезни и ряду других аспектов, уделяют недостаточно внимания.

Диагностика когнитивных, эмоциональных и других многообразных психопатологических нарушений необходима уже на начальных этапах заболевания. Эти нарушения могут быть как непосредственным проявлением поражения мозга (демиелинизирующего процесса и поражения аксонов), так и отражением психической дезадаптации в форме дистресса в связи с восприятием диагноза «как приговора». Именно в этот период фармакологическая коррекция указанных нарушений в качестве важной составляющей стратегии патогенетического лечения РС позволит адекватно сформулировать индивидуальную картину болезни (внутреннюю картину РС) и будет способствовать адаптации пациентов к неврологическим нарушениям различной степени тяжести.

Современные направления коррекции психопатологических расстройств, наряду с традиционными методами лечения — психотерапией и антидепрессантами, включают нейропротекторную терапию. Последняя направлена на замедление развития демиелинизации и нейродегенерации путем предотвращения избыточного образования свободных радикалов, восстановления поврежденных мембран клеток, воздействия на механизмы апоптоза и др. (Baker D., Hankey D.J., 2003).

Одним из эффективных нейропротекторных препаратов является цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин, ЦДФ-холин) — соединение, которое в норме присутствует во всех клетках организма. Экзогенный цитиколин является нейропротекторным лекарственным средством, а эндогенный — промежуточным соедине-

нием в биосинтезе мембранных фосфолипидов нейронов мозга, в первую очередь фосфатидилхолина (лецитина). Фосфолипиды формируют структурно-функциональную основу нейронных мембран, обеспечивающих деятельность нервных клеток и мозга в целом (поддержание ионного баланса и активности мембраносвязанных ферментов, обеспечение проведения нервного импульса и др.). При повреждающих факторах, а также при физиологическом старении отмечается снижение содержания фосфолипидов в мозгу, причем лимитирующим звеном в этом процессе служат как ослабление биосинтеза, так и усиление деградации фосфатидилхолина за счет активации ведущего фермента катаболизма фосфолипидов — фосфолипазы А (Винчук С.М., 2009).

Цитиколин при экзогенном введении быстро гидролизует в организме (тонком кишечнике и печени) на циркулирующие цитидин и холин, из которых после всасывания в системный кровоток и проникновения через гематоэнцефалический барьер ресинтезируется в головном мозгу ЦДФ-холин.

Основным механизмом действия цитиколина, определяющим его нейропротекторные свойства, является обеспечение сохранности наружных и внутренних (цитоплазматических и митохондриальных) нейрональных мембран путем:

- поддержания нормального уровня кардиолипина (основного компонента митохондриальных мембран) и сфингомиелина;
- активации биосинтеза фосфатидилхолина;
- стимуляции синтеза глутатиона и ослабления процессов перекисидации липидов (антиоксидантного эффекта);
- нормализации активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы;
- ослабления активности фосфолипазы  $\text{A}_2$ ;
- активации энергетических процессов в нейронах;
- активации нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз (нормализации процессов тканевого дыхания);
- ингибирования глутамат-индуцированного апоптоза (Adibhatla R.M. et al., 2002; Secades J.J., 2002; Mir C. et al., 2003).

В экспериментах на животных разного возраста выявлено стимулирующее влияние цитиколина на процессы памяти и обучения, четко коррелирующее с возрастом и сочетающееся с повышением включения ЦДФ-холина в корковые холинергические нейроны (Mosharraf A.H. et al., 1987; Bruhwylер J. et al., 1998). Эти данные легли в основу представлений о геропротекторном потенциале цитиколина и возможностях его применения при различных формах деменции. Одним из существенных аспектов действия цитиколина является наличие у него свойств антиагреганта (Masi I. et al., 1986).

Важной, с клинической точки зрения, является способность цитиколина улуч-

шать память, ориентацию и способность к обучению, повышать общительность и уровень самооценки, то есть благоприятно влиять на интегральный показатель качества жизни, что находит отражение в показателях шкал SCAG (Sandoz Clinical Assessment-Geriatric) и MMSE (Mini-mental State Examination).

Цитиколин производства «Ferrer Internacional» (Испания), зарегистрирован в Украине компанией «Нусомед» (Австрия) под названием Цераксон®. Препарат является водорастворимым, поэтому легко растворяется в крови, межклеточной и внутриклеточной жидкостях, что обеспечивает быструю доставку его в различные участки мозга. Его биологическая доступность составляет практически 100% как при парентеральном, так и при пероральном пути введения.

Согласно результатам проведенных рандомизированных клинических исследований, Цераксон® имеет широкий спектр не только нейропротекторного действия, но и обладает нейрорепаративным эффектом, то есть способностью увеличивать пластичность нейронов за счет:

- ингибирования активности фосфолипазы  $\text{A}_2$ ;
- восстановления структуры и функции мембран нейронов путем стимуляции биосинтеза фосфатидилхолина — одного из структурных элементов клеточной мембраны;
- нормализации энергетики митохондрий, устранения митохондриальной дисфункции, стимуляции энергосинтезирующей функции митохондрий, восстановления функционирования  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, снижения уровня АТФ в ткани головного мозга;
- ослабления свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, то есть повышения активности эндогенной антиоксидантной защиты клеток за счет стимуляции синтеза глутатиона и стимуляции активности фермента глутатионредуктазы;
- предотвращения гибели нейронов путем торможения чрезмерного выброса глутамата из аксональных терминалей, действия на систему глутатиона, угнетения активности каспазы-3 в клетках, подавления экспрессии белков, участвующих в развитии апоптоза;
- предупреждения развития феномена эксайтотоксичности, вызывающего гибель клеток путем снижения активности NMDA-, AMPA-рецепторов, уменьшения излишнего высвобождения из аксональных терминалей эксайтотоксинов, стимуляции обратного внутриклеточного захвата нейромедиаторных аминокислот.

Таким образом, нейропротекторные свойства цитиколина (препарат Цераксон®) обеспечиваются нейромедиаторными, нейрометаболическими и нейротрофическими механизмами, что обеспечивает нейрональную защиту на клеточном и молекулярном уровнях (Bartus R.T. et al., 1982; Masi I. et al., 1986; Mosharraf A.H. et al., 1987;

Bruhwylер J. et al., 1998; Adibhatla R.M. et al., 2002; Secades J.J., 2002; Mir C. et al., 2003).

Указанные положения явились основанием для проведения исследования, целью которого — изучение влияния клинических эффектов препарата Цераксон® на когнитивные функции, астенический симптомокомплекс, депрессивную симптоматику.

## Объект и методы исследования

Исследование проведено на базе отдела нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (научный руководитель отдела — доктор медицинских наук, профессор Н.П. Волошина).

В исследовании приняли участие 30 больных РС с прогрессивным типом течения (20 — со вторично-прогрессивным и 10 — с первично-прогрессивным типом течения) — 17 женщин и 13 мужчин, средний возраст которых составил  $33,1 \pm 5,6$  года. Пациентов распределили на две равных группы — основную, в которой традиционную метаболическую терапию сочетали с применением препарата Цераксон®, и контрольную, в которой применяли только метаболическую терапию.

Цераксон® вводили по следующей схеме: 1000 мг на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 10 дней, затем — по 200 мг (2 мл) раствора для перорального применения 3 раза в сутки в течение 30 дней.

## Результаты и их обсуждение

На I этапе исследования изучали влияние препарата Цераксон® на когнитивные функции с помощью слухового теста на сложение с ритмическим устным предъявлением числового ряда (Paced Auditory Serial Addition Test — PASAT), предназначенного для оценки параметров когнитивной функции, а именно переключения внимания, скорости восприятия информации на слух и ее обработки, а также способности кустному счету. Тест разработан D.M. Gronwall (1977) для оценки состояния пациентов, перенесших легкую черепно-мозговую травму. В 1989 г. тест адаптировали для обследования больных РС с использованием нового ритма предъявления стимулов (Hurtado O. et al., 2005). В последнее время тест широко используют в исследованиях при этом заболевании, в том числе в Украине. С целью соблюдения необходимой скорости предъявления стимулов, тест записывают на аудиокассету или компакт-диск. Каждые 3 с предъявляют однозначное число, которое следует суммировать с предыдущим. В задачу входит вычисление суммы двух последних цифр, прозвучавших на пленке, а не общей суммы всех прозвучавших чисел. Общий балл, полученный при каждом обследовании, представляет собой количество правильных ответов (из 60 возможных). Для снижения фактора

привыкания к последовательности предъявляемых стимулов при проведении исследования, предполагающего повторное его проведение, разработаны два варианта теста, которые следует равномерно чередовать на протяжении курса тестирования. Предлагаемый тест на сложение в заданном темпе является лучшим из доступных клинических методов, удовлетворяющих всем психометрическим и практическим требованиям.

Результаты тестирования после проведенного лечения в основной группе свидетельствуют об увеличении количества правильных ответов ( $19,90 \pm 2,60$  и  $28,40 \pm 3,50$  до и после лечения препаратом Цераксон® соответственно) в первой, так и во второй половине задания ( $19,10 \pm 2,47$  и  $26,30 \pm 2,82$  соответственно), уменьшении числа ошибок ( $2,70 \pm 1,11$  и  $1,90 \pm 0,74$  соответственно) и пропущенных ответов ( $17,50 \pm 4,37$  и  $9,50 \pm 3,99$  соответственно) по сравнению с пациентами контрольной группы (табл. 1). Таким образом, выявленное с помощью теста PASAT повышение скорости обработки счетной информации и способности выполнять две задачи одновременно свидетельствуют о минимизации когнитивной дисфункции у больных РС после включения препарата Цераксон® в лечебный комплекс.

На II этапе исследования для изучения клинических эффектов препарата Цераксон® проводили тестирование с использованием модифицированной шкалы субъективной оценки астении — MFIS 21 (Modified Fatigue Impact Scale), разрабо-

танной специальным комитетом Национального общества больных рассеянным склерозом в США. Этот тест находится в прямой зависимости от результатов тестирования с помощью теста PASAT, поскольку хроническая утомляемость может значительно ухудшать результаты тестов, требующих высокой скорости обработки информации и рабочей памяти.

Шкала включает две подшкалы: когнитивные и физические нарушения. Подсчитывают показатель по каждой из подшкал и общий уровень оценки астении. Как видно из табл. 2, в основной группе в результате лечения препаратом Цераксон® уровень субъективной оценки астении снизился как по когнитивным, так и по физическим характеристикам. При этом значительно уменьшился уровень таких когнитивных параметров астении, как недостаточность функции внимания ( $2,90 \pm 1,28$  и  $2,10 \pm 0,99$  до и после лечения препаратом Цераксон® соответственно), в том числе концентрации внимания ( $2,50 \pm 0,99$  и  $1,80 \pm 0,68$ ), неспособность сосредоточиться ( $2,60 \pm 1,24$  и  $2,00 \pm 0,92$  соответственно), нарушения памяти ( $2,70 \pm 1,11$  и  $2,00 \pm 0,75$  соответственно). Также уменьшилось количество таких нарушений мыслительной деятельности, как недостаточная продуктивность мышления ( $2,50 \pm 1,25$  и  $1,80 \pm 0,77$  соответственно), снижение его скоростных характеристик ( $2,10 \pm 1,19$  и  $1,50 \pm 0,52$  соответственно), неспособность доводить до конца работу, требующую умственного напряжения ( $2,70 \pm 1,53$  и  $2,20 \pm 1,08$  соответственно). Таким образом, полученные данные сви-

детельствуют о том, что препарат Цераксон® способствует снижению проявлений как физических, так и когнитивных нарушений, связанных с астенией.

Известно, что распространенность клинически значимых депрессивных состояний, особенно при активно протекающем РС, значительно выше, чем при других неврологических заболеваниях. Вместе с тем, выраженность депрессивного синдрома не слишком связана с тяжестью неврологических и когнитивных нарушений, но тесно коррелирует с синдромом патологической утомляемости (Rao S.M. et al., 1991; Brassington J.C., Marsh N.V., 1998). Учитывая то что депрессия является самым частым психопатологическим расстройством при РС, на III этапе исследования изучали влияние препарата Цераксон® на выраженность депрессивного синдрома с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS).

Шкала составлена из 14 утверждений и включает две подшкалы: тревога (нечетные пункты) и депрессия (четные пункты). При интерпретации учитывают суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяют три области его значений: 0–7 — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8–10 — субклинически выраженная тревога/депрессия;  $\geq 11$  — клинически выраженная тревога/депрессия.

Согласно результатам проведенного тестирования, в контрольной группе под влиянием традиционного лечения препаратами метаболической терапии наблюдали

Таблица 1

Результаты теста PASAT до и после лечения больных РС в основной и контрольной группах

Общее количество	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=15)		
	До лечения	После лечения препаратом Цераксон®		До лечения	После лечения
Правильных ответов	39,10±4,18	54,80±5,53	36,70±2,83	43,00±5,39	
Правильных ответов при выполнении первой половины задания	19,90±2,60	28,40±3,50	19,30±2,99	21,50±3,54	
Правильных ответов при выполнении второй половины задания	19,10±2,47	26,30±2,82	17,40±3,09	21,50±2,19	
Ошибок при выполнении задания	2,70±1,11	1,90±0,74	3,00±1,07	2,70±0,49	
Пропущенных ответов	17,50±4,37	9,50±3,99	20,33±2,12	14,30±5,26	

Таблица 2

Результаты субъективной оценки астении по шкале MFIS-21 до и после лечения больных РС в основной и контрольной группах

Исследуемый показатель	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=15)		
	До лечения	После лечения препаратом Цераксон®		До лечения	После лечения
Я был(-а) менее внимательным(-ой)	2,90±1,28	2,10±0,99	2,80±1,15	2,70±0,89	
Мне было трудно долго оставаться сосредоточенным(-ой)	2,60±1,24	2,00±0,92	2,60±1,24	2,40±0,99	
Я не мог(-ла) ясно мыслить	2,50±1,25	1,80±0,77	2,50±1,25	2,20±1,08	
Я был(-а) неловок(-ка), координация движений была нарушена	3,10±1,25	2,80±1,08	3,10±1,25	3,00±1,19	
Я был(-а) забывчивым(-ой)	2,70±1,11	2,00±0,75	2,80±1,14	2,70±1,09	
Мне приходилось быть осторожным(-ой) с продолжительностью и частотой физических нагрузок	2,90±1,49	2,70±1,29	3,10±1,39	3,30±1,16	
Мне меньше хотелось делать что-либо, что требует физических усилий	2,90±1,44	2,70±1,22	3,10±1,53	3,10±1,12	
Мне меньше хотелось общаться с людьми	2,20±1,37	1,80±0,94	2,00±1,13	1,90±1,03	
Я был(-а) ограничен(-а) в том, чтобы делать что-либо вне дома	2,50±1,41	2,30±0,99	2,50±1,41	2,40±1,05	
Мне было трудно долго заниматься чем-либо, что требует физических усилий	3,00±1,13	2,80±1,08	3,10±1,09	2,90±1,16	
Мне было трудно принимать решения	2,10±0,96	1,70±0,79	2,10±0,96	2,10±0,99	
Мне меньше хотелось делать что-либо, что требует умственных усилий	2,20±1,08	1,60±0,74	2,10±1,13	1,90±0,99	
Я чувствовал(-а) слабость в мышцах	3,10±0,99	2,80±0,77	3,20±0,94	3,10±0,96	
У меня были неприятные ощущения в теле	2,70±1,39	2,50±1,24	2,90±1,51	2,80±1,15	
Мне было трудно доводить до конца работу, требующую умственных усилий	2,70±1,53	2,20±1,08	2,60±1,50	2,40±1,29	
Мне было трудно собраться с мыслями, когда я что-то делал(-а) дома или на работе	2,30±1,11	1,80±0,77	2,40±1,05	2,30±1,09	
Мне было труднее доводить до конца дела, требующие физических усилий	2,80±1,57	2,40±1,18	2,70±1,58	2,60±1,18	
У меня было заторможено мышление	2,10±1,19	1,50±0,52	2,10±1,19	1,90±0,96	
Мне было трудно сконцентрироваться	2,50±0,99	1,80±0,68	2,50±0,99	2,30±1,03	
Я ограничивал(-а) себя в делах, требующих физических нагрузок	2,90±1,28	2,60±1,24	3,00±1,25	2,70±1,22	

Таблиця 3

Результаты по шкале HADS до и после лечения больных РС в основной и контрольной группах

Исследуемый показатель	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=15)	
	До лечения	После лечения препаратом Цераксон®	До лечения	После лечения
Я испытываю напряжение, мне не по себе	1,70±0,72	1,40±0,51	1,60±0,82	1,50±0,74
То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство	1,40±0,91	1,30±0,89	1,50±0,91	1,40±0,91
Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться	1,30±0,96	0,90±0,70	1,20±0,86	1,10±0,70
Я способен(-на) рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	1,20±1,08	0,90±0,91	1,10±1,25	0,90±1,03
Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	1,50±0,83	1,10±0,64	1,60±0,82	1,40±0,74
Я испытываю бодрость	1,90±0,83	1,30±0,70	1,70±0,96	1,50±0,83
Я легко могу сесть и расслабиться	1,70±0,79	1,60±0,83	1,70±0,98	1,70±0,98
Мне кажется, что я стал(-а) все делать очень медленно	2,00±1,07	1,70±0,97	2,10±1,16	1,90±1,22
Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь	1,90±0,74	1,30±0,88	1,70±0,70	1,50±0,74
Я не слежу за своей внешностью	1,30±1,05	1,20±0,94	1,40±1,06	1,30±0,96
Я испытываю неуверенность, мне постоянно необходимо двигаться	1,60±0,83	1,10±0,74	1,50±0,91	1,20±0,68
Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения	1,20±1,08	1,00±0,84	1,30±1,03	1,20±0,94
У меня бывает внезапное чувство паники	1,20±1,15	0,80±0,86	1,10±1,06	1,10±1,96
Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	0,70±0,70	0,60±0,63	0,50±0,52	0,50±0,52

умеренное уменьшение выраженности таких симптомов в подшкале тревоги, как наличие беспокойных мыслей (1,60±0,82 и 1,40±0,74 до и после лечения соответственно), внутреннего напряжения и дрожи (1,70±0,70 и 1,50±0,74 соответственно), неуверенности, необходимости постоянно двигаться (1,50±0,91 и 1,20±0,68 соответственно). В подшкале депрессии происходило уменьшение выраженности таких симптомов, как низкий уровень бодрости (1,70±0,96 и 1,50±0,83 соответственно), снижение энергичности действий (2,10±1,16 и 1,90±1,22 соответственно) (табл. 3).

В основной группе после лечения препаратом Цераксон® наблюдали снижение выраженности большего количества симптомов тревоги и депрессии, чем в контрольной группе. Кроме более значительно уменьшения вышеописанных признаков, наблюдали снижение выраженности таких проявлений тревоги, как повышенное напряжение (1,70±0,72 и 1,40±0,51 соответственно), страх (1,30±0,96 и 0,90±0,70 соответственно), внезапное чувство паники (1,20±1,15 и 0,80±0,86 соответственно). В рамках депрессивной симптоматики отмечено снижение выраженности таких ее проявлений, как неспособность рассмеяться, увидеть в том или ином событии что-либо смешное (1,20±1,08 и 0,90±0,91 соответственно), неспособность получать удовлетворение от различных дел (0,70±0,70 и 0,60±0,63 соответственно).

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование по трем шкалам, отражающим уровень когнитивных функций (PASAT), астении (MFIS 21), тревоги и депрессии (HADS), свидетельствует о преобладающем лечебном эффекте препарата Цераксон® (основная группа) по сравнению с традиционной метаболической терапией (контрольная группа). Этот эффект за счет нейромедиаторных, нейрометаболических и нейротрофических механизмов препарата Цераксон® проявляется минимизацией когнитивной дисфункции в виде повышения скорости обработки счетной информации и способности выполнять две задачи одновременно; снижения проявлений астенического симптомокомплекса, связанных

с повышением субъективных оценок пациентов своего физического и умственного функционирования; снижения выраженности большого числа симптомов тревоги и депрессии.

Позитивная динамика нейропсихологического статуса под влиянием препарата Цераксон® способствовала улучшению качества жизни и психологической адаптации пациентов с РС в условиях хронического инвалидизирующего заболевания центральной нервной системы, что позволяет рекомендовать этот препарат для проведения нейропротекторной терапии.

### Список использованной литературы

- Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И.** (2000) Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова, 11: 15–20.
- Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. и др.** (2002) Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова, специальный выпуск «Рассеянный склероз»: 20–26.
- Виничук С.М.** (2009) Новые возможности патогенетической коррекции ишемических повреждений ткани головного мозга взгляд на проблему. Укр. мед. часопис, 2(70): 5–9 (<http://www.umj.com.ua/article/2711>).
- Всемирная организация здравоохранения** (1995) Здоровье населения в Европе. Региональная публикация ВОЗ. Европейская серия, № 56, Копенгаген, 66 с.
- Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.)** (2004) Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Миклош, Москва, 540 с.
- Коркина М.В., Мартынов Ю.С., Малков Г.Ф.** (1986) Психические нарушения при рассеянном склерозе. УНД, Москва, 100 с.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J.** (2002) Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. J. Neurochem., 80(1): 12–23.
- Baker D., Hankey D.J.** (2003) Gene therapy in autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system. Gene Ther., 10(10): 844–853.
- Bartus R.T., Dean P.K., Beer T.** (1982) Cholinergic hypothesis of memory disorders, Science, 217: 408–417.
- Brassington J.C., Marsh N.V.** (1998) Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. Neuro-psychol. Rev., 8(2): 43–77.

**Bruhwyler J., Liégeois J.F., Géczy J.** (1998) Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 22(1): 115–128.

**Foong J., Rozewicz L., Quaghebeur G. et al.** (1997) Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. Brain, 120 (Pt. 1): 15–26.

**Gronwall D.M.** (1977) Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. Percept. Mot. Skills, 44(2): 367–373.

**Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A. et al.** (2005) Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol. Dis., 18(2): 336–345.

**Masi I., Giani E., Galli C.** (1986) Effects of CDP-choline on platelet aggregation and the antiaggregatory activity of arterial wall in the rat. Pharmacol. Res. Commun., 18(3): 273–281.

**Mir C., Clotet J., Aledo R. et al.** (2003) CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. J. Mol. Neurosci., 20(1): 53–60.

**Mosharraf A.H., Petkov V.D., Petkov V.V.** (1987) Effects of meclofenoxate and citicholine on learning and memory in aged rats. Acta Physiol. Pharmacol. Bulg., 13(4): 273–281.

**Rao S.M., Leo G.J., Bernardin L., Unverzagt F.** (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology, 41(5): 685–691.

**Secades J.J.** (2002) CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 24: 1–53.

### Досвід застосування препарату Цераксон® у пацієнтів із розсіяним склерозом прогресивного типу перебігу

**В.В. Васильовський, Н.П. Волошина, Т.Н. Ткачова, Т.В. Негреба, І.К. Волошин-Гапонов**

**Резюме.** Вивчено терапевтичну ефективність препарату Цераксон® стосовно когнитивних функцій, астеничного симптомокомплексу, депресивної симптоматики у 30 пацієнтів (17 жінок та 13 чоловіків, середній вік — 33,1±5,6 року) із розсіяним склерозом прогресивного типу перебігу захворювання. Учасників дослідження розподілили на дві однакові за кількістю групи — основну, в якій

традиційну метаболічну терапію поєднували з прийомом препарату Цераксон®, і контролю, в якій застосовували тільки метаболічну терапію. Цераксон® вводили по 1000 мг на 200 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно протягом 10 днів, а потім — по 200 мг (2 мл) розчину для перорального застосування 3 рази на добу протягом 30 днів. Дослідження проведене за допомогою тестування за трьома шкалами, що відображають рівень когнітивних функцій (PASAT), астенії (MFIS 21), тривоги і депресії (HADS). Отримані дані свідчать про переважний лікувальний ефект препарату Цераксон® (основна група) порівняно із традиційною метаболічною терапією (контрольна група). Цей ефект виявлявся мінімізацією когнітивної дисфункції у вигляді підвищення швидкості обробки рахункової інформації та здатності виконувати два завдання одночасно; зниження проявів астеничного симптомокомплексу, пов'язаних із підвищенням суб'єктивних оцінок пацієнтами свого фізичного і розумового функціонування; зниження вираженості великої кількості симптомів тривоги і депресії.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, нейропротекція, цитиколін, Цераксон®.

## The experience of Ceraxon® application in patients with progredient course of multiple sclerosis

V. V. Vasilovskiy, N. P. Voloshyna,  
T. N. Tkacheva, T. V. Negreba,  
I. K. Voloshyn-Gaponov

**Summary.** It was studied the therapeutic effect of Ceraxon® on cognitive functions, asthenic syndrome, depressive symptomatics in 30 patients with multiple sclerosis with progredient course (17 women and 13 men, the average age — 33.1±5.6). The patients were divided into two equal groups — the basic group, in which traditional metabolic therapy was combined with the treating of Ceraxon®, and control, in which only metabolic therapy was used. Ceraxon® was taking at dose of 1000 mg on 200 ml physiological solution intravenously during 10 days, then at dose 200 ml (2 mg) per os 3 times a day within 30 days. The research was held by testing the patients according to

three scales, they were reflecting the level of cognitive functions (PASAT), asthenia (MFIS 21), alarm and depression (HADS). Findings had testified the prevailing medical effect of Ceraxon® (basic group) compared to the traditional metabolic therapy (control group). This effect was indicated by minimizing of cognitive dysfunction, it was expressed in increasing of speed of counting and ability to carry out two tasks at the same time, in declining of displays of asthenic syndrome, which were related to the increasing of subjective estimations of patients' physical and mental functioning; declining of expressiveness of large number of symptoms of alarm and depression.

**Key words:** multiple sclerosis, neuroprotection, citicoline, Ceraxon®.

### Адрес для переписки:

Негреба Татьяна Валерьяновна  
61068, Харьков, ул. Академика Павлова, 46  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии,  
наркологии НАМН Украины»,  
отдел нейроинфекций и рассеянного  
склероза

Получено 03.02.2014

## Реферативна інформація

### Риск наступлення ранньої менопаузи у курящих жінок європейської раси



Результати нового дослідження учених Медичинської школи Перельмана при Пенсильванському університеті (Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania), США, пропонують жінкам розглянути ще одну причину необхідності відмови від куріння. В роботі, присвяченій оцінці зв'язу варіативності генів, пов'язаних з метаболізмом поступаючих з зовнішньої середовища хімічних сполучень і стероїдних гормонів, вперше представлені дані про вплив куріння на настання ранньої менопаузи у жінок європейської раси з певними генетичними варіаціями.

В разі важкого пристрастя до тютюнокуріння менопауза настає у таких жінок на ~9 років раніше середньостатистичного віку.

Незважаючи на результати попередніх досліджень, підтвердивши вплив тютюнокуріння на прискорене настання менопаузи (в середньому на 1–2 роки) незалежно від расової/етнічної приналежності і генетичної схильності, отримані дані вперше демонструють, що генетична детермінованість має виражену асоціацію з подальшим підвищенням ризику настання менопаузи у жінок європейської раси з постійним пристрастям до тютюнокуріння. Разом з тим в дослідженні не виявлено статистично значимої зв'язу куріння, генної варіативності і настання ранньої менопаузи у афроамериканських жінок.

Наряду з появою типових симптомів менопаузального синдрому — загального дискомфорту, приливів, підвищеного рівня тривожності, подавленості, подразливості, — настання менопаузи також асоціюється з підвищенням ризику розвитку ішемічної хвороби серця, остеопорозу і смертності від усіх причин. В середньому початок менопаузального періоду у жінок припадає на вік

около 50 лет. Однако полученные данные свидетельствуют, что менопауза может наступить значительно раньше у курящих женщин — носительниц двух различных генных вариаций. Хотя гены сами по себе не являются причиной развития ранней менопаузы, вариации генов *CYP3A4\*1B* и *CYP1B1\*3* способствуют значительному повышению риска наступления ранней менопаузы.

По результатам исследования Penn Ovarian Aging с участием 410 женщин в возрасте 35–47 лет установлено, что у носительниц вариативно измененного гена *CYP3A4\*1B* средний период до наступления менопаузы от момента начала исследования у многокурящих, малокурящих и некурящих женщин составил 5,09; 11,36 и 13,92 года соответственно. Это означает, что средний период наступления менопаузы у «тяжелых курильщиц» сокращается на ~9 лет в сравнении с некурящими женщинами — носительницами данной генной вариации.

У женщин — носительниц гена *CYP1B1\*3* европейской расы — средний период до наступления менопаузы от момента начала исследования у многокурящих, малокурящих и некурящих женщин составил 10,41; 10,36 и 11,08 года соответственно — статистически значимое, однако не настолько существенное различие, как у носительниц гена *CYP3A4\*1B*.

В исследовании Penn Ovarian Aging не изучали причины отсутствия статистически значимой связи курения, генных вариаций и наступления ранней менопаузы у афроамериканских женщин. По мнению ученых, отсутствие указанной ассоциации обусловлено расовыми особенностями взаимодействия никотина и соответствующих генов. Расовые признаки проявляются в целом ряде особенностей менопаузы, определяя клиническое разнообразие ее манифестации.

**Butts S.F., Sammel M.D., Greer C. et al.** (2014) Cigarettes, genetic background, and menopausal timing: the presence of single nucleotide polymorphisms in cytochrome P450 genes is associated with increased risk of natural menopause in European-American smokers. *Menopause*, January 20 [Epub ahead of print].

**Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania** (2014) Genetics impact risk of early menopause among some female smokers. *ScienceDaily*, February 5 ([www.sciencedaily.com/releases/2014/02/140205103141.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2014/02/140205103141.htm)).

Ольга Федорова