

Опыт применения церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом

Д.м.н., доц., зам. дир. Т.В. БУЙЛОВА¹, М.Е. ГЛОТОВА, М.Е. ХАЛАК, В.В. ВАШКЕВИЧ

The use of cereton in the rehabilitation process of patients with hemorrhagic stroke

T.V. BUILOVA, M.E. GLOTOVA, M.E. KHALAK, V.V. VASHKEVICH

Нижегородский областной центр реабилитации инвалидов, Нижний Новгород

Обследовали 40 пациентов. В основной группе (20 человек) применяли церетон в дозе 1000 мг внутримышечно в течение 15 дней, в контрольной группе (20 человек) назначали плацебо. Состояние больных оценивали по шкалам: MMSE, Ходкинсона, «заучивание 10 слов», тревоги Спилберга в модификации Ханина, депрессии Бека. Для анализа кровоснабжения головного мозга проводилась реоэнцефалография, для оценки устойчивости в вертикальной позе — стабилметрия. Восстановление нарушенных когнитивных функций по тестам MMSE и «заучивание 10 слов» достоверно лучше было в основной группе пациентов ($p < 0,05$). По данным реографии, на фоне приема препарата было отмечено достоверное увеличение кровенаполнения, в большей степени в левом полушарии мозга как по сравнению с исходными величинами ($p = 0,05$), так и по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$). Отмечена тенденция к повышению скорости быстрого кровенаполнения, что отражает снижение исходного тонуса артерий сопротивления в полушариях с обеих сторон с преобладанием слева, с достоверной положительной динамикой по сравнению с аналогичными величинами в контроле ($p \leq 0,041$). По результатам стабилметрии отмечена тенденция к снижению исходно увеличенных девиаций центра давления по обеим осям, в большей степени в фронтальной плоскости по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Почти все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Курсовое введение церетона в позднем восстановительном и резидуальном периодах геморрагического инсульта приводит к достоверному улучшению когнитивных функций, способствует улучшению кровоснабжения головного мозга, особенно его полушарных отделов, в том числе за счет снижения исходного тонуса артерий сопротивления, способствует улучшению функции равновесия.

Ключевые слова: холина альфосцерат, церетон, геморрагический инсульт, когнитивные нарушения, реоэнцефалография, стабилметрия.

Forty patients were included in the study: 20 patients of main group received cereton in dosage 1000 mg intramuscular during 15 days and 20 patients of control group received placebo. Patient's state was assessed with MMSE, Hodkinson test, «learning of 10 words», *Spielberg's trait-state anxiety inventory* (a modification of Khanin), Beck depression scale. Brain blood supply was analyzed with rheoencephalography, balance in the vertical position – with stabilometry. The rehabilitation of disturbed cognitive functions measured with MMSE and «learning of 10 words» test was significantly better in the main group of patients ($p < 0,05$). Reoencephalographic data showed the significant increase of blood supply, mainly in the left brain hemisphere, compared with baseline values ($p = 0,05$) as well as with the control group ($p = 0,03$). There was a trend towards the higher rate of blood supply that reflected the decrease of baseline tonus of resistance arteries in both hemispheres, predominantly in the left side, with the positive dynamics as compared to the same values in the controls ($p < 0,041$). The results of stabilometric study revealed a trend toward the decrease of initially increased deviations of center of pressure on both axes, mostly in the frontal plane, in the main group ($p < 0,001$). Almost all patients reported a good tolerability of the drug. In conclusion, the course treatment with cereton in the late rehabilitation and residual periods of hemorrhagic stroke leads to the significant improvement of cognitive functions and brain blood supply, in particular brain hemispheric regions, due to the decrease of baseline tonus of resistance arteries and promotes the improvement of balance function.

Key words: choline alphoscerate, cereton, hemorrhagic stroke, cognitive disturbances, rheoencephalography, stabilometry.

Церебральный инсульт — одно из наиболее частых заболеваний нервной системы, особенно в экономически развитых государствах [1]. Ежегодно в России происходит около 400 тыс. инсультов, причем смертность при геморрагическом инсульте составляет 40—60%. У 80% выживших наблюдаются те или иные последствия инсульта, чаще в виде двигательных, речевых и когнитивных нарушений [2,

3]. По данным разных авторов [4, 5], инсульт занимает лидирующее место среди причин инвалидизации населения: к концу 1-го года после начала заболевания инвалидами становятся от 35 до 60% выживших. Все это определяет чрезвычайную актуальность реабилитационных мероприятий на разных этапах лечения последствий нарушений мозгового кровообращения. Одним из путей повышения

эффективности реабилитации этого контингента больных является поиск новых препаратов, обладающих ноотропным действием.

Одним из эффективных нейротрофических препаратов является церетон (холина альфосцерат). Церетон — холиномиметик центрального действия, в составе которого содержится 40,5% метаболически защищенного холина. Он способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и служит донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Под действием ферментов холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат; холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервного возбуждения в центральной нервной системе; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) нейронной мембраны. Таким образом, препарат обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, что положительно влияет на функциональное состояние микроструктур клеток, улучшает передачу нервных импульсов. Под действием препарата улучшается пластичность нейронных мембран, нормализуются функция рецепторов и церебральный кровоток, потенцируются анаболические процессы в нейронах, активируется ретикулярная формация. Церетон обладает отчетливым ноотропным действием, улучшает состояние когнитивных функций головного мозга, ускоряет регресс двигательных нарушений. Отчетливый ноотропный эффект церетона является причиной все более широкого использования данного препарата в лечении различных заболеваний и последствий травм головного мозга [6—8].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности церетона (холина альфосцерата) у пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах геморрагического инсульта.

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов (19 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 28 до 62 лет (средний возраст $53,3 \pm 6,7$ года) с геморрагическим инсультом.

Исследование проводилось на базе Нижегородского областного центра реабилитации инвалидов, где все пациенты получали комплексное стационарное или амбулаторное восстановительное лечение. В процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом использовались различные методики лечебной гимнастики, физио-, рефлекс-, психотерапия, при необходимости проводилась коррекция речевых расстройств.

Большинство (80%) пациентов поступили в центр реабилитации в позднем восстановительном, а 20% — в резидуальном периоде.

Из общего числа пациентов у 70% имела место левополушарная, у 30% — правополушарная локализация инсульта.

Методом простой рандомизации пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе (20 пациентов — 9 женщин и 11 мужчин, возраст $52,4 \pm 6,2$ года) в комплексном лечении применяли церетон (холина альфосцерат) в дозе 1000 мг внутримышечно в течение 15 дней. В контрольной группе (20 пациентов — 10 мужчин и 10 женщин, возраст $54,2 \pm 6,5$ года) по такой же схеме назначали плацебо.

С целью объективизации состояния пациентов использовались различные психо-диагностические, биомеханические и функциональные методы [9]. Состояние когнитивных (познавательных) функций оценивалось с помощью шкалы MMSE, теста Ходкинсона и методики «заучивание 10 слов». Оценка психоэмоционального статуса пациентов осуществлялась с использованием шкалы тревожности Спилбергера в модификации Ханина и шкалы депрессии Бека.

Для анализа кровоснабжения головного мозга проводилась реоэнцефалография (на реографе REO 6M фирмы МБН), включающая фоновую запись и пробу с поворотами головы.

Для уточнения характера двигательных нарушений использовали методику стабилотрии, позволяющую оценить устойчивость пациентов в вертикальной позе. Методика осуществлялась на стаблографе фирмы МБН и включала запись с открытыми глазами и тест Ромберга.

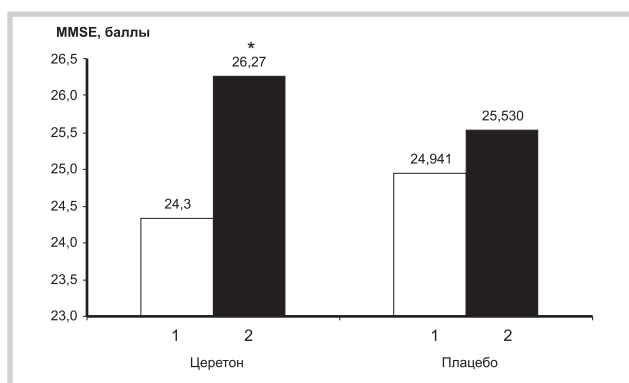
Анализ состояния пациентов с геморрагическим инсультом проводился до и после завершения 3-недельного курса реабилитации.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.0, использовались параметрические и непараметрические критерии. Для получения эмпирического значения Вилкоксона был использован метод количественных оценок с использованием непараметрической оценки достоверности различия средних значений.

Результаты и обсуждение

При первичном осмотре (до начала курса реабилитации) у большинства больных с геморрагическим инсультом были выявлены выраженные и умеренные когнитивные нарушения. По шкале MMSE среднее значение для всей группы было 24,6 балла. Тест Ходкинсона не выявил значительных отклонений от нормы.

В эмоциональной сфере у пациентов отмечался высокий уровень личностной и умеренный уровень



Средние значения MMSE у пациентов, получавших церетон и плацебо (1) до и после лечения (2).

Звездочкой обозначена достоверность различий по сравнению с плацебо — $p < 0,05$.

реактивной тревоги. Клинической депрессии у пациентов в обеих группах как при первом, так и при повторном тестировании не было выявлено.

По данным реографии, у всех пациентов с геморрагическим инсультом (100%) было отмечено сужение кровотока и повышение тонуса мелких сосудов в полушариях мозга, у 30% — со значимой межполушарной асимметрией. В 25% случаев наблюдалось увеличение тонуса крупных сосудов в каротидном бассейне.

По результатам фонового стабилметрического исследования у 90% пациентов было отмечено увеличение отклонения (девиаций) центра давления (ЦД) во фронтальной плоскости (ось X) независимо от его абсолютного положения. У 1 пациента девиации ЦД по оси X находились в пределах нормы. У всех обследуемых регистрировались сниженные девиации ЦД в сагитальной плоскости (ось Y), носящие, по-видимому, компенсаторный (фиксирующий) характер. При закрытых глазах в позе Ромберга у всех пациентов девиации ЦД возрастали по обеим осям, что свидетельствовало об усилении зри-

тельного контроля за сохранением баланса основной стойки.

После прохождения курса лечения церетоном при повторном тестировании было выявлено увеличение объема кратковременного запоминания. По шкале MMSE среднее значение увеличилось на $2 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$) (см. рисунок).

У пациентов с геморрагическим инсультом, в комплексном лечении получавших вместо церетона плацебо, также отмечалось улучшение нарушенных когнитивных функций, но оно было статистически недостоверным.

Восстановление нарушенных когнитивных функций по тесту «заучивание 10 слов» достоверно ($p < 0,05$ и $p < 0,1$) более эффективным в группе больных, получавших церетон в сравнении с группой контроля, особенно при подсчете количества воспроизведенных слов через 1 мин (табл. 1).

В эмоционально-волевой сфере у пациентов, получавших в комплексном восстановительном лечении церетон, уровень личностной тревоги снизился до умеренного, а реактивной тревоги — до нормы (табл. 2).

По данным реографии, на фоне приема препарата были отмечены достоверное увеличение кровенаполнения в левом полушарии мозга (по показателю FMs) — на 11% ($p = 0,023$) и тенденция к увеличению кровенаполнения справа (по показателю FMd) — на 9,4% как по сравнению с исходными величинами ($p = 0,05$), так и по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$).

Несколько менее выраженным, но также статистически достоверным было увеличение исходного кровенаполнения в базальных отделах мозга (по показателю Om): на 4,8% слева и на 7,8% справа ($p < 0,002$), не отличающееся однако достоверностью по сравнению с контролем ($p \geq 0,13$) (табл. 3).

Исходный тонус крупных артерий достоверно не изменился ($p \geq 0,13$), его динамика была сопоста-

Таблица 1. Результаты теста «запоминания 10 слов» в процессе реабилитации пациентов с геморрагическим инсультом, $M \pm \delta$

| Группа | Показатель | Количество воспроизведенных слов | | p |
|-------------|--------------|----------------------------------|---------------|-------|
| | | до лечения | после лечения | |
| Основная | Через 1 мин | 4,53±1,77 | 5,6±2,13 | <0,05 |
| | Через 10 мин | 4,8±2,98 | 5,93±2,46 | <0,1 |
| Контрольная | Через 1 мин | 5,47±1,81 | 5,77±1,85 | >0,1 |
| | Через 10 мин | 5,82±1,85 | 5,94±0,61 | >0,1 |

Таблица 2. Оценка тревоги по шкале Спилберга в модификации Ханина, $M \pm \delta$

| Группа | Показатель | Оценка | | p |
|-------------|--------------------|-------------|---------------|------|
| | | до лечения | после лечения | |
| Основная | Личностная тревога | 50,38±9,53 | 47,6±10,57 | >0,1 |
| | Реактивная тревога | 31,08±4,73 | 29,13±7,06 | <0,1 |
| Контрольная | Личностная тревога | 43,88±10,67 | 42,71±10,36 | <0,1 |
| | Реактивная тревога | 40,88±10,47 | 38,59±9,2 | >0,1 |

Таблица 3. Динамика реографических показателей в ходе лечения церетоном

| Показатель | До лечения (Ме) | После лечения (Ме) | <i>p</i> |
|------------|-----------------|--------------------|----------|
| Сmax | | | |
| FMs | 0,085 | 0,088 | 0,02 |
| FMd | 0,082 | 0,085 | 0,05 |
| Oms | 0,057 | 0,06 | 0,001 |
| Omd | 0,048 | 0,05 | 0,002 |
| Vb | | | |
| FMs | 0,979 | 1,125 | 0,86 |
| FMd | 0,97 | 1,14 | 0,36 |
| Vm | | | |
| FMs | 0,622 | 0,622 | 0,21 |
| FMd | 0,543 | 0,568 | 0,21 |

Примечание. Здесь и табл. 4, 5: Ме — медиана.

Таблица 4. Динамика показателей стабилотрии у пациентов с геморрагическим инсультом

| Группа | Девииции ЦД | До лечения (Ме) | После лечения (Ме) | <i>p</i> |
|-------------|-------------|-----------------|--------------------|----------|
| Основная | По оси X | 10,94 | 9,49 | 0,71 |
| | По оси Y | 11,26 | 12,06 | 0,50 |
| Контрольная | По оси X | 10,3 | 10,2 | 0,64 |
| | По оси Y | 14,5 | 11,9 | 0,75 |

Таблица 5. Динамика показателей теста Ромберга (по данным стабилотрии)

| Группа | Девииции ЦД при закрытии глаз | До начала лечения (Ме) | После лечения (Ме) | <i>p</i> |
|-------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|----------|
| Основная | По оси X | 15,54 | 10,36 | 0,004 |
| | По оси Y | 16,89 | 14,28 | 0,20 |
| Контрольная | По оси X | 12,2 | 10,4 | 0,26 |
| | По оси Y | 15,2 | 16,2 | 0,76 |

вима с контрольными величинами ($p \geq 0,88$). Отмечена тенденция к повышению скорости быстрого кровенаполнения (показатель V), что отражает снижение исходного тонуса артерий сопротивления в полушариях с обеих сторон с преобладанием слева ($p < 0,2$) с достоверной положительной динамикой по сравнению с аналогичными величинами в контроле ($p \leq 0,041$).

В группе пациентов, получавших плацебо, достоверного изменения показателей реоэнцефалографии отмечено не было ($p > 0,18$).

По результатам стабилотрии отмечена тенденция к снижению исходно увеличенных девиаций ЦД по обеим осям (в большей степени — во фронтальной плоскости): по оси X наблюдалось уменьшение девиаций ЦД на 28,8% ($p < 0,001$), а по оси Y — на 8,1% ($p > 0,5$), что статистически достоверно отличалось от группы контроля ($p < 0,001$). В группе пациентов, получавших плацебо, значимой динамики показателей баланса вертикальной стойки по результатам стабилотрии отмечено не было (табл. 4).

При проведении теста Ромберга (при закрытых глазах) у пациентов, получавших в комплексном лечении церетон, наступало достоверное (по сравне-

нию с исходным) снижение прироста девиаций ЦД во фронтальной плоскости на 40,5% ($p = 0,004$) и наблюдалась тенденция к снижению прироста девиаций ЦД в сагиттальной плоскости — на 24,6% ($p = 0,2$), что свидетельствует об ослаблении изначально усиленного зрительного контроля за поддержанием баланса вертикальной стойки в ходе лечения церетоном.

Динамика уменьшения прироста девиаций ЦД у пациентов на фоне лечения церетоном была статистически значимой по сравнению с динамикой прироста девиаций ЦД в группе больных, получавших плацебо ($p < 0,05$), в которой достоверной динамики показателей баланса вертикальной стойки в позе Ромберга отмечено не было ($p > 0,26$) (табл. 5).

Все пациенты с геморрагическим инсультом отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Лишь у 1 пациентки неоднократно отмечалась тошнота после быстрого введения препарата. У всех пролеченных больных наблюдалось улучшение опороспособности, походки и навыков самообслуживания.

Таким образом, курсовое введение церетона (холина альфосцерата) в позднем восстановительном и резидуальном периодах геморрагического ин-

сульта в дозе 1000 мг в сутки внутримышечно в течение 15 дней приводит к достоверному улучшению когнитивных функций ($p < 0,05$). Использование церетона в комплексном лечении больных с геморрагическим инсультом способствует улучшению кровоснабжения головного мозга, особенно его полушарных отделов ($p < 0,05$), в том числе за счет снижения исходного тонуса артерий сопротивления. Кур-

совое применение церетона в процессе реабилитации пациентов с геморрагическим инсультом повышает их устойчивость в вертикальной позе и улучшает тем самым возможности в поддержании положения тела в пространстве. Отсутствие токсичности и терапевтическая широта делают использование церетона приоритетным на разных этапах реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдблат Ю.В. Медико-социальная реабилитация в неврологии. Санкт-Петербург: Политехника 2006;6:274—330.
2. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта. Качество жизни 2004;4:2:10—12.
3. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности в Российской Федерации. Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт», 2-й: Материалы. Журн неврол и психиатр 2007;25—27 (приложение «Инсульт» спецвыпуск).
4. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. М: Интермедика 2002.
5. Методические рекомендации по профилактике и лечению инсульта. Европейская инициативная группа по проблеме инсульта 2003.
6. Красноперова М.Г., Симашкова Н.В., Башина В.М. Применение холинотитиков в лечении эндогенного детского аутизма. Журн неврол и психиатр 2004;104:6:35—39.
7. Mandat T., Wilk A., Manowiec R. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol Neurochir Pol 2003;37:6:1231—1238.
8. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech Ageing Dev 2001;122:16:2041—2055.
9. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. М: Ангидор 2002;205—224.