

Эффективность холина альфосцерата (церетона) у больных с хронической ишемией мозга

И.Д. СТУЛИН, Р.С. МУСИН, Д.С. СОЛОНСКИЙ

Choline alfoscerate in the treatment of patients with chronic cerebral ischemia

I.D. STULIN., R.S. MUSIN, D.S. SOLONSKY

Московский государственный медико-стоматологический университет

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, холина альфосцерат, церетон, когнитивные функции.

Key words:

В настоящее время во всех странах мира отмечается постарение населения, вместе с этим наблюдается и рост числа заболеваний, являющихся спутниками пожилого возраста. К наиболее распространенным из них относится хроническая ишемия головного мозга (ХИМ).

Под ХИМ подразумевают медленно прогрессирующее диффузное нарушение кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Наиболее часто к ХИМ приводят артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет, а также их сочетания.

Эквивалентами данного заболевания можно назвать также такие широко используемые в отечественной медицине термины, как дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклеротическая и гипертензивная ангиоэнцефалопатии [1, 2].

Выделяют 3 клинических стадии ХИМ, которые характеризуются постепенным нарастанием неврологической симптоматики.

Для I стадии характерно преобладание субъективной симптоматики над объективными изменениями неврологического статуса и когнитивных функций. При объективном исследовании у таких больных выявляется лишь рассеянная очаговая микросимптоматика при отсутствии четко выраженных дефицитарных неврологических синдромов.

Для II стадии кроме субъективных жалоб характерно наличие очерченных неврологических синдромов легкой или умеренной степени выраженности. У пациентов также отмечаются когнитивные и эмоционально-волевые нарушения, от неявных, выявляемых только при нейропсихологическом обследовании, до умеренных, на которые указывают не только сами больные, но и их родственники.

Для III стадии характерно сочетание нескольких выраженных неврологических синдромов в виде гемипарезов, псевдобульбарного синдрома, паркинсонизма, атаксии с когнитивными нарушениями, деменцией. Объективно выявляемая симптоматика в этой группе пациентов преобладает над субъективными жалобами. Эта стадия может развиваться постепенно, вследствие хронического нарушения мозгового кровообращения, или быть следствием перенесенного острого инсульта.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние десятилетия, внедрение в медицинскую практику точных диагностических методик (дуплексного сканирования, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии) и новых эффективных лекарственных средств, проблема профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний остается актуальной задачей современной медицины.

Для предотвращения прогрессирования ХИМ и развития инсультов, наиболее важным является поддержание нормального артериального давления (АД) и прием антиагрегантов [3–5]. Большое значение имеет нормализация липидного и углеводного обмена. Однако нельзя забывать и о коррекции уже развившихся неврологических и когнитивных нарушений, что позволяет обеспечить длительную адаптацию пациентов, улучшить качество их жизни [4, 5].

С этой целью широко применяются препараты, влияющие на различные звенья патогенеза ишемического повреждения нервной ткани. Это группы сосудистых, антиоксидантных, ноотропных препаратов [3, 6, 7].

Одним из наиболее эффективных в этом отношении препаратов является холина альфосцерат. Препарат принадлежит к группе нейротропиков, является центральным холинотимлятором, в составе которого содержится 40,5% метаболитически защищенного холина. Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается преимущественно в мозге (где концентрация достигает 45% от уровня в крови), расщепляясь на холин и глицерофосфат. Холина альфосцерат является субстратом для синтеза ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран. Препарат стимулирует холинергическую нейротрансмиссию, улучшает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, активизирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм в центральной нервной системе, активизирует ретикулярную формацию. Применение холина альфосцерата хорошо изучено в остром периоде черепно-мозговых травм, он способствует нормализации кровотока и пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга, регрессу очаговых неврологических симптомов и восстановлению сознания. У больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией и остаточными явлениями нарушения мозгового кровообращения) холина альфосцерат оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции [7, 8].

Целью настоящей работы было изучение эффективности и безопасности холина альфосцерата (церетона) в лечении больных с ХИМ I–II стадии. Для этого было проведено открытое несравнительное исследование.

Материал и методы

В исследование были включены 25 пациентов (16 женщин и 9 мужчин) в возрасте 53–68 лет.

Длительность заболевания составляла в среднем $5,0 \pm 3,4$ года. Основными причинами развития заболевания были артери-

альная гипертензия — у 18 больных, атеросклероз брахиоцефальных артерий — у 23, а также их сочетание. У 1 пациента был сахарный диабет 2-го типа. У 8 пациентов в анамнезе отмечались транзиторные ишемические атаки.

Всем пациентам назначалась гипотензивная терапия, включающая ингибитор АПФ (эналаприл) в комбинации с диуретиком индапамидом. При недостаточной коррекции дополнительно назначались антагонисты кальциевых каналов (амлодипин) или β -блокаторы. Также всем больным с антиагрегантной целью назначался аспирин 125 мг в сутки. При необходимости применялись снотворные препараты (феназепам, золпидем).

Холина альфосцерат (церетон) назначался парентерально в дозе 1000 мг в сутки в течение 15 дней: ежедневное внутривенное капельное введение церетона 1000 мг — 4 мл на 200 мл физиологического раствора в течение 5 дней с последующим переходом на внутримышечное введение в той же дозе в течение 10 дней.

Дизайн исследования предполагал проведение всем пациентам перед включением в исследование оценки неврологического статуса и когнитивных функций по тестам MMSE, Заззо, запоминания 10 слов, заполнения опросника госпитальной шкалы тревоги и депрессии, проведение компьютерной томографии (КТ) головы, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), транскраниальной доплерографии (ТКД), электроэнцефалографии (ЭЭГ). Ежедневно оценивались переносимость препарата, жалобы пациентов, изменения в неврологическом статусе. По окончании курса терапии повторно проводились тесты MMSE, Заззо, запоминания 10 слов, заполнение опросника госпитальной шкалы тревоги и депрессии, а также ТКД и ЭЭГ.

Результаты и обсуждение

Основными жалобами пациентов при поступлении были частые головные боли ноющего характера различной локализации, утомляемость, трудности концентрации внимания и снижение памяти, шаткость при ходьбе, головокружение и ощущение шума в голове. Также отмечались нарушения сна в виде затруднения засыпания, частых ночных пробуждений, дневной сонливости. Жалобы носили практически постоянный характер.

При объективном неврологическом исследовании выявлялась многоочаговая неврологическая симптоматика: мимическая недостаточность, девиация языка, симптомы орального автоматизма, неравномерное оживление глубоких рефлексов, нестойкие патологические стопные и кистевые рефлексы, изменения мышечного тонуса, неуверенность и интенция при выполнении координаторных проб, шаткость в позе Ромберга.

В ходе проведения MMSE все пациенты правильно отвечали на вопросы, касающиеся ориентации в окружающей обстановке, исполнили действия, связанные с выполнением словесных и письменных инструкций. У 3 пациентов отмечались ошибки в выполнении арифметических действий на вычитание. У 7 пациентов выявлено нарушение запоминания 3 слов.

При выполнении теста заучивания 10 слов оценивалась кратковременная память при воспроизведении количества слов после первого предъявления, продуктивность запоминания по общему количеству слов на 5-м повторе, долговременная память по воспроизведению слов через 1 ч после последнего предъявления. В ходе выполнения этого теста у пациентов отмечалось быстрое нарастание утомления в процессе запоминания, что выражалось в уменьшении количества воспроизведенных слов при повторениях от 4-го к 5-му.

При проведении теста оценки Заззо, сущность которого состояла в вычеркивании заданной геометрической фигуры из ряда фигур, оценивались правильность и быстрота выполнения задания. Большая часть пациентов правильно выполнили задание. Следует отметить, что большинство испытуемых проявляли неуверенность в выполнении задания, что выражалось в повторной проверке своих действий, дополнительных уточняющих вопросах врачу. В целом данные теста свидетельствуют о снижении темпа выполнения действий при сохранной точности.

По опроснику госпитальной шкалы тревоги и депрессии для большинства больных была характерна субклинически выраженная тревога, у 4 пациентов отмечался высокий уровень тревоги. Субклинические проявления депрессии отмечались у 16 пациентов.

Изменения ЭЭГ в целом характеризовались умеренными нарушениями. Отмечалась дезорганизация корковой активности в виде уплощения и снижения индекса α -ритма, снижения его спектральной мощности; на этом фоне отмечалось наличие стойкой медленноволновой активности 4–7 Гц, преимущественно по передним отделам коры. У 5 больных регистрировалась пароксизмальная активность в виде билатерально-синхронных вспышек медленных волн или α -волн высокой амплитуды. Пробы с фотостимуляцией и гипервентиляцией приводили к еще большей дезорганизации ЭЭГ. Выявленные нарушения свидетельствовали о дисфункции в деятельности срединных структур мозга и нарушениях метаболических процессов в коре.

При ДС БЦА у всех больных отмечались признаки диффузных структурных нарушений сосудистой стенки в виде повышения эхогенности комплекса интима — медиа, его утолщения до 1,1–1,2 мм, потери дифференциации сосудистой стенки на слои, у 18 пациентов визуализированы атеросклеротические бляшки в просвете сосудов. Максимальная степень стеноза составляла 35–40%. Также у 15 пациентов отмечались характерные изменения геометрии сосудистого русла вследствие артериальной гипертензии. У 13 пациентов визуализировались смещения хода позвоночных артерий в каналах поперечных отростков, что расценивалось как проявления дисциркуляции в вертебрально-базилярном бассейне.

При ТКД признаков гемодинамически значимой патологии артерий основания мозга не выявлено. У 8 пациентов отмечалось повышение индекса Гослинга выше 1,2, что расценивалось как проявление гипертонической ангиопатии. При проведении компрессионных проб оценивался коэффициент овершута в средней мозговой артерии, составивший в среднем $1,32 \pm 0,6$. Подобное незначительное снижение данного коэффициента свидетельствует о негрубых ауторегуляторных нарушениях, вероятно, развивающихся вследствие нестабильного АД у пациентов.

При КТ головы у всех пациентов выявлялась смешанная гидроцефалия, как проявление атрофического процесса вещества головного мозга. Также у 7 пациентов отмечались наличие перивентрикулярных очагов в белом веществе, лейкоареоз.

Переносимость церетона была хорошей. У 5 пациентов при внутривенном капельном введении препарата отмечалась тошнота, купирование которой достигалось путем уменьшения скорости инфузии. У 1 пациента отмечалось проходящее покраснение лица, у 3 пациентов — повышение АД, которое нивелировалось дополнительным назначением гипотензивных средств. При последующем внутримышечном введении побочных эффектов не отмечалось. Ни в одном случае выраженность побочных эффектов не потребовала отмены препарата.

К концу 1-й недели лечения отмечено уменьшение субъективных жалоб у больных: улучшение общего самочувствия (17 пациентов), уменьшение тяжести в голове и головных болей (15 пациентов), головокружения (13 пациентов). У 9 пациентов улучшился ночной сон, у 15 уменьшились тревожность, беспокойство.

Четкое снижение выраженности очаговой неврологической симптоматики отмечено к концу 2-й недели лечения. Отмечались нормализация выполнения координаторных проб, уменьшение шаткости в позе Ромберга, увеличение мышечной силы. Существенного влияния на экстрапирамидную симптоматику (повышение мышечного тонуса, дрожание) препарат не оказывал.

Сами пациенты оценивали эффект от лечения как отличный — 3 пациента, хороший — 16 пациентов, удовлетворительный — 5 пациентов. Всего 1 пациент отметил, что существенного улучшения состояния не было.

При повторном нейропсихологическом исследовании на 16–18-й день отмечалось статистически значимое улучшение процессов запоминания и памяти с увеличением среднего балла в тесте MMSE с $27,3 \pm 1,2$ до $28,5 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). В тесте заучивания

Динамика изменений теста заучивания 10 слов на фоне терапии церетоном

Повтор	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	через 1 ч
До лечения	4,14±0,11	4,35±0,15	4,65±0,15	4,97±0,11	4,72±0,16	4,21±0,14
После лечения	4,75±0,15*	5,03±0,16*	5,29±0,11**	5,97±0,19**	6,15±0,17**	5,27±0,17**

Примечание. Достоверность различий по сравнению с исходным значением: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

10 слов у больных выявлено достоверное улучшение краткосрочной ($p < 0,001$) и долгосрочной ($p < 0,01$) памяти (см. таблицу).

В тесте Заззо в ходе лечения также отмечена тенденция к улучшению процесса концентрации внимания и скорости выполнения теста, однако различия не достигли степени статистической достоверности.

У 18 больных отмечено снижение уровня тревоги, повышение интереса к жизни, улучшение настроения, однако различия с исходным уровнем по госпитальной шкале тревоги и депрессии также не достигли статистической значимости.

В ЭЭГ, проведенной перед выпиской из стационара (на 15-й — 17-й день) у 14 пациентов отмечена четкая положительная динамика в виде уменьшения индекса медленноволновой активности, нормализации α -ритма. Ухудшения картины биоэлектрической активности на фоне лечения не отмечено.

При повторной ТКД отмечено незначительное ускорение линейной скорости кровотока по внутримозговым артериям, уменьшение скорости венозного кровотока. Также отмечалось увеличение коэффициента овершута до $1,37 \pm 0,07$, что свидетельствовало о регрессе ауторегуляторных нарушений.

В целом однозначно говорить о существенном влиянии препарата на систему мозгового кровообращения и восстановлении ауторегуляции сложно. Вполне возможно, данные эффекты связаны также с нормализацией АД у всех пациентов, что было достигнуто к 14-му дню терапии.

Результаты проведенного исследования позволили нам сделать вывод о том, что холина альфосцерат (церетон) является эффективным и безопасным лекарственным средством у пациентов с ХИМ I—II стадии. Положительное влияние препарата на когнитивные нарушения напрямую связано с его ноотропным действием и активацией холинергических структур ствола мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М: Медицина 2001; 1.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М: Медицина 1997.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001.
4. Дамулин И.В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений. Consilium medicum 2006; 8.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. М 2005.
6. Котов С.В., Исакова Е.В., Рябцева А.А. и др. Комплексная терапия хронической ишемии мозга. Под ред. В.Я. Неретина. М 2001.
7. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. Ст-Петербург 2002.
8. Van T.A., Panzarasa R.M., Borra S. et al. Choline alphocerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness. New trend of clinical. Neuropharmacology 1991; 5: 1—35.