

ЦГБ снижала интенсивность острой и хронической боли, влияя как на сенсорно-дискриминативный, так и на аффективно-мотивационный компонент боли. Терапия не вызывала ухудшения показателей эндотелиальной дисфункции, маркера активации свертывания крови; выявля-

ло возрастание (в пределах нормальных значений) содержания антитромбина III. Отмечены хорошая переносимость комбинированной инъекционной терапии препаратами амелотекс и комплигамВ и отсутствие побочных эффектов лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2007.
2. Боль. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
4. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2. Новые перспективы лечения заболеваний человека. Тер арх 1998;(5):8—14.
5. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы-2, решенные и не решенные проблемы. Клин фармакол и тер 2000;1:57—64.
6. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors. Lancet 1999;353:307—14.
7. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. JAMA 2000;284:1247—55.
8. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001;286:954—9.

Л.П. Пономарева, Н.Ф. Тимошкина, Л.Н. Саранцева, А.А. Буланов

Городская больница № 1, Пенза

Клинический опыт применения церетона при ишемическом инсульте и дисциркуляторной энцефалопатии

Clinical experience in using cereton in ischemic stroke and dyscirculatory encephalopathy

L.P. Ponomareva, N.F. Timoshkina, L.N. Sarantseva, A.A. Bulanov

City Hospital One, Penza

Cerebrovascular diseases, such as ischemic stroke and dyscirculatory encephalopathy, rank second in the structure of circulatory mortality and in total mortality. The prevention of the first or repeat stroke, which is based on the normalization of blood pressure and the use of antiplatelet agents or warfarin, statins, and, in some patients, surgical treatments, plays a dominant role in the treatment of patients with cerebrovascular pathology. Choline alfoscerate (Cereton) manufactured by the Sotex pharmaceutical company is widely used to improve cognitive functions in patients with ischemic stroke and dyscirculatory encephalopathy. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of Cereton used in patients with acute ischemic stroke and in those with dyscirculatory encephalopathy appearing as moderate cognitive disorders. After therapy, there was a two-fold neurologic improvement in patients with ischemic stroke. All the patients reported a good tolerance of the drug. During treatment, all patients with dyscirculatory encephalopathy showed positive neurological changes and cognitive improvement. The studies have demonstrated the efficacy and safety of Cereton used in patients with acute ischemic stroke and in those with dyscirculatory encephalopathy.

Key words: *ischemic stroke, dyscirculatory encephalopathy, prevention, choline alfoscerate, Cereton, cognitive functions.*

Lyubov Petrovna Ponomareva: ponomareva.lub@yandex.ru

Сосудистые заболевания головного мозга занимают 2-е место в структуре смертности от болезней кровообращения. Наиболее распространенным и тяжелым по своим последствиям среди сосудистых поражений мозга является инсульт, летальность при котором выше, чем при инфаркте миокарда, а перспективы восстановления трудоспособности весьма ограничены. Ежегодно в России регистрируется 450 000 инсультов. Инсульт является основной причиной инвалидизации населения, только 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе. Наиболее часто встречаются ишемические инсульты (ИИ), соотношение ишемического и геморрагического инсультов составляет в среднем 5,3—5,5 : 1.

Тяжесть ИИ, прежде всего, определяется глубиной снижения мозгового кровотока, длительностью дореперфузионного периода и протяженностью ишемии. Область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока (<10 мл на 100 г/мин) становится необратимо поврежденной очень быстро — в течение 6—8 мин с момента появления первых клини-

ческих симптомов (ядерная зона инфаркта). В течение нескольких часов «точный» инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью со снижением мозгового кровотока до 20—40 мл на 100 г/мин — зоной «ишемической полутени», или пенумбры, в которой еще сохранен энергетический метаболизм и присутствуют лишь функциональные изменения. Длительность существования пенумбры определяет границы «терапевтического окна», внутри которого могут проводиться эффективные лечебные мероприятия. Формирование большей части инфаркта мозга заканчивается через 3—6 ч.

В остром периоде ИИ большое значение имеют недифференцированная терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций, профилактику возможных осложнений (пневмония, пролежни, мочевиная инфекция и др.), и ранняя активизация больного. Лечение ИИ посвящено большое число работ [1—10]; эффективны тромболизис и раннее назначение аспирина. В нашей стране широко используются различные нейропротективные средства, одним из которых является холина альфосцерат.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — это прогрессирующее многоочаговое поражение головного мозга, проявляющееся клинически неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения. Рассматривая ишемический процесс при ДЭ в качестве универсального механизма, включающего гипоксический каскад «кальцевой» гибели клеток, можно предполагать, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани. Это основывается на общности биохимических и биофизических явлений, сопровождающих апоптоз и ишемию: окислительный стресс, сдвиги ионного баланса внутриклеточного кальция, активация протеаз, энергетический дефицит и др.

В клинической картине ДЭ доминируют когнитивные расстройства — нарушение познавательной способности человека. Когнитивные расстройства выявляются при осмотре и при нейропсихологическом тестировании с помощью количественных нейропсихологических шкал.

При ведении больных ДЭ основное значение имеет профилактика первого или повторного инсульта, которая основывается на нормализации АД (в большинстве случаев путем приема антигипертензивных средств), использовании антитромбоцитарных средств или варфарина, статинов и у части больных — хирургических методов лечения (каротидная эндартерэктомия или стентирование) при значительном стенозе внутренней сонной артерии.

Для улучшения когнитивных функций у больных ИИ и ДЭ применяются различные лекарственные средства, среди которых широко используется холина альфосцерат (глиатилин, церетон) — соединение, в составе которого содержится 40,5% защищенного холина, что способствует попаданию холина в головной мозг. Механизм действия препарата основан на том, что при попадании в организм под действием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. В свою очередь холин служит основой для образования ацетилхолина (одного из основных медиаторов нервного возбуждения), дефицит которого в головном мозге играет большую роль в развитии нарушений памяти и других когнитивных функций. Глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидхолина) мембраны нейронов, которые при ишемии (острой и хронической) распадаются с образованием жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов.

Холина альфосцерат изучался в остром периоде ИИ только в неконтролируемых исследованиях (без рандомизации и плацебо-контроля). В исследованиях, проведенных в Италии, приняло участие 2484 больных, при этом отмечены улучшение функционального состояния и когнитивных функций на фоне приема холина альфосцерата, а также его хорошая переносимость [1].

Эффективность холина альфосцерата в улучшении когнитивных функций после перенесенного инсульта отмечена 15 лет назад в многоцентровом исследовании (без плацебо-контроля), проведенном в Италии [2]. После острой стадии инсульта холина альфосцерат был назначен 2044 больным сначала внутримышечно в дозе 1000 мг в течение 28 дней, затем внутрь по 400 мг 3 раза в сутки в течение еще 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение когнитивных функций и других параметров неврологического статуса как в целом по группе, так и у большинства больных. Отмечены хорошая переносимость препарата и низкая час-

тота побочных эффектов (жжение в груди — 0,7%, тошнота — 0,5%, нарушение сна — 0,4%, головная боль — 0,2%).

В целом эффективность холина альфосцерата изучена у 1570 больных с выраженными когнитивными нарушениями (при этом у 854 с использованием плацебо-контроля), при этом установлена эффективность и безопасность применения холина альфосцерата у больных с деменцией [1]. Эффективность холина альфосцерата в лечении когнитивных нарушений отмечается зарубежными экспертами [3].

В настоящее время фармацевтической компанией «Сотекс» производится препарат церетон (холина альфосцерат). Представляет несомненный интерес изучение эффективности и безопасности этого лекарственного средства у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения церетона у больных в остром периоде ИИ и больных с ДЭ, проявляющейся умеренными когнитивными нарушениями.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 43 больных (22 мужчины и 21 женщина) в возрасте от 45 до 65 лет: 20 больных с первым ИИ (средний возраст $61 \pm 1,1$ года), поступивших в стационар в 1-е сутки заболевания, и 23 больных с ДЭ I и II стадии (средний возраст $60 \pm 1,2$ года) с умеренными когнитивными нарушениями. Основными заболеваниями были артериальная гипертензия и/или церебральный атеросклероз.

При поступлении больных в неврологическое отделение проводились анализ жалоб и анамнестических данных, соматическое и неврологическое обследование. Для оценки степени нарушения сознания использовалась шкала Глазго; неврологический статус оценивался в баллах по шкале Национального института здоровья (NIHSS); тяжесть состояния, высшие корковые функции, витальные функции — по оригинальной шкале (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова). Степень инвалидности определяли по шкале Бартел.

Всем больным проводились магнитно-резонансная томография или рентгеновская компьютерная томография головного мозга, общий и биохимический анализ крови, ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы. Когнитивные нарушения оценивали с помощью нейропсихологических методов исследования: краткой шкалы оценки психического статуса, теста свободного и опосредованного запоминания 12 слов, теста рисования часов.

Все больные ИИ получали базисную терапию для поддержания оптимального уровня АД, водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, профилактики соматических осложнений, а также кардиомагнил в дозе 75 мг в качестве антитромбоцитарного средства.

Больные ДЭ принимали антигипертензивные препараты (20 больных), кардиомагнил 75 мг (23 больных), статины (20 больных).

Терапия церетоном проводилась по следующей схеме: в течение 10 дней больные ежедневно получали 1000 мг препарата; утром — внутривенно капельные инфузии по 4 мл на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Пациенты не использовали других ноотропных средств или антиоксидантов.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе больных ИИ не было ни одного смертельного исхода, у всех 20 больных наблюдался регресс неврологических нарушений. К 10-му дню терапии выраженность неврологических нарушений уменьшилась примерно в 2 раза — с $14,0 \pm 5,0$ до $7,8 \pm 2,5$ балла ($p < 0,05$); 10 (50%) больных передвигались самостоятельно, 7 (35%) — с поддержкой и 3 (15%) самостоятельно сидели и стояли с поддержкой возле

Таблица 1. Показатели когнитивных функций у 20 больных ИИ через 10 дней лечения (в баллах, $M \pm t$)

Нейропсихологические тесты	Срок от начала заболевания, сутки	
	1-е	10-е
Краткая шкала оценки психического статуса	25,2±0,9	26,8±0,7*
Тест свободного и опосредованного воспроизведения 12 слов	7,7±2,2	9,3±1,6
Тест отсроченного повторения 12 слов	5,0±1,0	6,2±0,9
Тест рисования часов	4,4±1,8	7,1±1,6*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками.

Таблица 2. Показатели когнитивных функций у 23 больных ДЭ на фоне лечения церетоном (в баллах, $M \pm t$)

Нейропсихологические тесты	Сутки лечения	
	1-е	10-е
Краткая шкала оценки психического статуса	22,8±0,8	23,9±0,9*
Тест свободного и опосредованного воспроизведения 12 слов	7,0±2,4	8,1±1,5
Тест отсроченного повторения 12 слов	4,1±0,8	5,9±1,0
Тест рисования часов	3,9±1,6	6,8±1,4

кровати. В конце пребывания в больнице (в среднем через $15 \pm 5,5$ дня) средний балл по шкале тяжести инсульта составил $3,6 \pm 0,7$; 13 (65%) больных передвигались самостоятельно, 5 (25%) — с поддержкой и 2 (10%) самостоятельно сидели и стояли с поддержкой возле кровати.

Все больные ИИ, получавшие церетон, отметили хорошую переносимость препарата; только 1 больная жаловалась на преходящее «чувство жжения» в голове во время инфузий препарата, которое не потребовало его отмены.

В группе больных ИИ в течение 10 дней лечения церетоном наблюдалось улучшение состояния по всем параметрам оригинальной шкалы (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова) с $32,5 \pm 3,7$ до $42,3 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$). В конце пребывания в больнице показатели состояния больных по оригинальной шкале достигли $47,4 \pm 2,5$ балла.

Степень инвалидности, оцениваемая по шкале Бартел, уменьшилась в группе больных ИИ с $65,2 \pm 15,3$ балла при поступлении до $93,5 \pm 11,3$ балла на 10-й день заболевания

($p < 0,05$) и до $96,5 \pm 10,7$ балла в конце пребывания в больнице.

Показатели нейропсихологических тестов у больных ИИ до и после лечения церетоном представлены в табл. 1. После 10 дней лечения церетоном отмечена положительная динамика — улучшение когнитивных функций. Больные стали лучше ориентироваться в пространстве и во времени, улучшились внимание, память, восприятие, речь. Улучшение внимания выражалось в уменьшении времени, необходимого для нахождения цифр по таблицам Шульте; до начала лечения среднее время составило $57 \pm 1,6$ с, после лечения — $46 \pm 2,0$ с.

В процессе лечения у всех 23 больных ДЭ установлена положительная динамика неврологического статуса. Все больные хорошо переносили лечение церетоном. Только у 2 больных отмечалась гиперемия лица во время инфузий препарата, что не потребовало его отмены.

Показатели нейропсихологических тестов у больных ДЭ до и после лечения церетоном приведены в табл. 2. Через 10 дней лечения церетоном отмечена положительная динамика когнитивных функций. Больные стали лучше ориентироваться в пространстве и во времени, улучшились внимание, память, восприятие, речевые функции.

В группе больных ДЭ достоверно улучшилось внимание, что выражалось в уменьшении времени, необходимого для нахождения цифр по таблицам Шульте; до начала лечения среднее время составило $65 \pm 2,5$ с, после лечения — $54 \pm 2,9$ с.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали эффективность и безопасность применения церетона у больных ИИ и ДЭ. У больных ИИ отмечены значительный регресс неврологической симптоматики и улучшение когнитивных функций. У пациентов с ДЭ улучшились показатели неврологического статуса и когнитивных функций. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности церетона у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

- 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;122:2041—55.
- Barbagallo S.G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 1994;717:253—69.
- Doggrell S.A., Evans S. Treatment of dementia with neurotransmission modulation. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:1633—54.
- Александров М.В. Школа клинициста. *Мед вестн* 2008;14.
- Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротекторы в комплексной терапии ишемического инсульта. *Лечение нервных болезней* 2003;3.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева и др. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). М.: Всероссийское общество неврологов; Российский государственный медицинский университет, 1997.
- Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта. М.: Качество жизни, 2004.
- Шкалы, тесты, опросники в медицинской реабилитации. Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. М.: Антидор, 2002.