

Изучение эффективности препарата Церетон в комплексной нейрореабилитационной терапии

✉ В.Н. Шишкова^{1, 2}, Н.Г. Малокова¹, Р.Б. Токарева¹

¹ ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации»
Департамента здравоохранения города Москвы

² Кафедра поликлинической терапии Лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Целью открытого наблюдательного исследования являлось изучение эффективности препарата Церетон у пациентов, перенесших первый или повторный ишемический инсульт. В исследование было включено 38 пациентов (25 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 55 до 80 лет, поступивших в Центр патологии речи и нейрореабилитации. Все пациенты по клиническим показаниям получали препарат Церетон в дозе 1200 мг/сут в течение 30 дней. В результате проведенного курса нейрореабилитационной терапии у пациентов была выявлена значительная положительная динамика как в состоянии фонового и регуляторного аспектов высших психических функций, так и в состоянии речи, праксиса и мнестической функции. Таким образом, применение препарата Церетон в дозе 1200 мг/сут в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших первый или повторный ишемический инсульт, является клинически эффективным.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейрореабилитация, когнитивные нарушения, Церетон.

Учитывая современную ситуацию с распространенностью острых и хронических цереброваскулярных заболеваний как в Российской Федерации, так и во всем мире, нейрореабилитация может рассматриваться как одно из приоритетных направлений развития медицинской и социальной помощи. Нейрореабилитация представляет собой междисциплинарную систему медицинских, медико-психологических, медико-педагогических, медико-социальных программ, направленных на восстановление и выработку компенсаторных механизмов нарушенных функций, а также на психологическую и социальную реадaptацию больных [1]. К основным целям нейрореабилитации пациентов, перенесших инсульт, относятся минимизация

последствий инсульта, коррекция сопутствующих заболеваний и предотвращение развития осложнений [1, 2]. Главными принципами нейрореабилитации являются максимально раннее начало, обоснованность, комплексность, индивидуализация, непрерывность, преемственность, а также мультидисциплинарность [2].

Нейрореабилитация может проводиться на фоне медикаментозной терапии с учетом имеющихся нарушений. Морфологическим субстратом нейрореабилитации считаются процессы нейропластичности, т.е. развитие структурных изменений в центральной нервной системе, благодаря которым возможно восстановление утраченных функций. Механизмы нейропластичности являются базисными для таких процессов, как формирование и функционирование памяти, возможность обучения и получения новых навыков [2–4]. По дан-

Контактная информация: Шишкова Вероника Николаевна, veronika-1306@mail.ru

ным клинических и фундаментальных исследований было подтверждено влияние различных методов нейрореабилитации, в том числе медикаментозных, на протекание процессов нейропластичности [5–7].

В связи с тем, что одним из серьезных дефектов, развивающихся вследствие ишемического повреждения головного мозга, является холинергический дефицит, нормализация уровня ацетилхолина может быть непосредственной целью лекарственного воздействия в нейрореабилитационной терапии, которая будет определять возможность и полноту восстановления как двигательных, так и когнитивных функций. Среди многих лекарственных средств, широко применяемых в современной нейрореабилитационной практике, почетное место занимает препарат Церетон (холина альфосцерат).

Церетон обладает выраженным холинергическим действием, поскольку является универсальным донором холина, способного проходить через гематоэнцефалический барьер, а также дополнительно стимулирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, что дает возможность в полной мере скорректировать холинергический дефицит в отличие от множества других препаратов [2, 7–15]. Установлено, что Церетон способствует восстановлению межнейрональных связей и значительному улучшению нейротрансмиссии. Основное активное действие Церетона на уровне нейронов заключается в восстановлении роста и ветвления дендритных отростков, а также в усилении роста дендритных шипиков, следствием чего является улучшение межнейрональной проводимости. Еще одним важным эффектом Церетона является восстановление нейрональных мембран за счет глицеорофосфата, который включается в реакцию синтеза фосфотидилхолина — основного компонента мембранного фосфолипидного комплекса.

Таким образом, учитывая выраженный нейротропный эффект Церетона, его

способность улучшать функцию рецепторов, синаптическую передачу, а также стабилизировать метаболические процессы в центральной нервной системе, можно говорить о его направленном воздействии на активацию процессов нейропластичности. Следует также отметить высокий профиль безопасности Церетона, подтвержденный в клинических исследованиях. Описанные эффекты комплексного воздействия Церетона определяют возможность его применения в составе комплексной нейрореабилитационной терапии, особенно в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта (в течение 1-го года после инсульта), сопровождающихся дефицитом синтеза ацетилхолина, нарушением холинергической передачи и межнейрональной трансмиссии.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования являлось изучение эффективности применения препарата Церетон в дозе 1200 мг/сут с оценкой темпов восстановления речи и других когнитивных функций у пациентов, перенесших первый или повторный **ишемический инсульт (ИИ)**.

Материал и методы

В исследование было включено 38 пациентов (25 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 55 до 80 лет на момент развития первого или повторного ИИ, поступивших на реабилитационное лечение в стационарное отделение с круглосуточным пребыванием Центра патологии речи и нейрореабилитации, которым по клиническим показаниям согласно зарегистрированной в РФ инструкции был назначен препарат Церетон в дозе 1200 мг/сут.

Критерии включения:

- первый или повторный ИИ, верифицированный по данным магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга (допускалось наличие признаков хронической ишемии голов-

ного мозга, указаний о перенесенных транзиторных ишемических атаках);

- госпитализация в период от 1 мес до 1 года после развития ИИ;
- назначение препарата Церетон в дозе 1200 мг/сут по клиническим показаниям.

Критерии исключения:

- геморрагический ИИ;
- острые и хронические психические заболевания;
- беременность;
- возраст до 18 лет;
- ранее установленная гиперчувствительность к препаратам холина альфосцерата.

В отделении пациенты на протяжении всего периода госпитализации находились под наблюдением невролога, терапевта, психиатра, эндокринолога.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы в следующем объеме:

- антропометрические измерения (рост, масса тела, индекс массы тела, объем бедер, объем талии);
- электрокардиография в 12 стандартных отведениях;
- электроэнцефалография по стандартной методике;
- магнитно-резонансная томография головного мозга для верификации очагового поражения головного мозга, анализа топик и размеров постинсультных изменений, наличия признаков хронической ишемии;
- двукратное исследование биохимических показателей крови в начале курса лечения и по его завершении.

Всем пациентам, включенным в исследование, было выполнено стандартное двукратное нейропсихологическое обследование с выделением форм афазий. Оценка состояния **высших психических функций** (ВПФ) проводилась по методологии А.Р. Лурия, в соответствии с представлениями о системной динамической локализации ВПФ, с использованием принципа синдромного анализа [16]. Для оценки когнитивной симптоматики и динамики

ее восстановления использовались следующие методики:

1) шкала Л.И. Вассермана для оценки степени выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга;

2) шкалы батареи нейропсихологического исследования А.Р. Лурия (в печатных работах иногда указывается как батарея Лурия–Небраска): оценка “неречевой” когнитивной симптоматики – динамического и кинестетического мануального праксиса, зрительного и слухового гнозиса, произвольного контроля за деятельностью (регуляторного компонента когнитивных функций), нейродинамики (фонового компонента когнитивных функций).

Пациентам проводилась комплексная стационарная нейрореабилитационная терапия, включающая в себя ежедневные занятия лечебной физкультурой, массаж, физиопроцедуры, индивидуальные и групповые занятия с логопедами и нейропсихологами, а также базовую медикаментозную терапию всех сопутствующих заболеваний. Длительность терапии составила 30 дней. Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы R. Данные представлены в виде **медианы** (Me) и 95% доверительного интервала или в виде частот. Разность Me рассчитывалась по методике, представленной в работе D. Altman et al. [17]. Проверка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Достоверность различий ординальных данных оценивалась с использованием критерия Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений, категориальных и номинальных данных (связанные группы) – по критериям

Мак-Немара и Стюарта—Максвелла [18]. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследовано 38 пациентов (25 мужчин, 13 женщин) в возрасте 65 (60–67) лет, поступивших на реабилитацию в стационарное отделение с круглосуточным пребыванием Центра патологии речи и нейрореабилитации. Двукратное нейропсихологическое обследование позволило оценить динамику восстановления ВПФ путем сопоставления количественных показателей, полученных при первичном и повторном обследованиях. Нейропсихологическое обследование каждого пациента осуществлялось в ходе 2–3 встреч продолжительностью 35–40 мин каждая. Все пациенты понимали цели обследования, были мотивированы к выполнению диагностических проб, не имели нарушений поведения.

У всех обследованных отмечались когнитивные нарушения. При этом степень выраженности речевых нарушений, представленных синдромами афазии и дизартрии, варьировала от легкой до тяжелой. Неречевые нарушения, такие как дефекты гностико-практической сферы, в основном были представлены симптомами легкой и умеренной степени выраженности.

Речевые нарушения были выявлены у всех обследованных: у 22 пациентов (58%) диагностировались афазии преимущественно смешанного типа (сенсомоторные, комплексные моторные), у 16 (42%) – дизартрии преимущественно спастико-ригидного типа. По степени тяжести речевые нарушения распределились следующим образом: у 5 пациентов (13%) – легкой степени тяжести, у 17 (45%) – средней степени тяжести и у 16 (42%) – тяжелые.

У всех пациентов выявлялись нарушения нейродинамического компонента когнитивных функций: у 9 (24%) – легкой степени тяжести и у 29 (76%) – средней степени тяжести, что проявлялось симптомами

инертности, адинамии, трудностями включения в задание, персеверациями в рамках одного вида деятельности, повышенной утомляемостью и быстрой пресыщаемостью. У всех пациентов также наблюдались нарушения регуляторного аспекта когнитивных функций легкой степени выраженности, такие как импульсивность, трудности усвоения и реализации инструкций, упрощение программ деятельности, невозможность исправить допущенные ошибки. Эти нарушения носили вторичный характер, проявляясь на фоне утомления и пресыщения, и корректировались по подсказке нейропсихолога.

Нарушения слухоречевой памяти также были отмечены у всех пациентов. У 21 пациента (55%) они проявлялись ограничением объема памяти, инертностью заучивания и непрочностью следа. Вместе с тем мнестические нарушения не приводили к бытовой дезадаптации пациентов и проявлялись преимущественно в экспериментальных условиях. Нарушения гностических функций (зрительное и слуховое восприятие) у всех пациентов носили легкий характер, проявляясь трудностями выполнения сенсibilизированных когнитивных проб (воспроизведение сложных ритмических структур, опознание контурных неоконченных и наложенных изображений и пр.). Нарушение практических функций было более существенным. В здоровой непаретичной руке симптомы кинетической и кинестетической апраксии средней степени выраженности отмечались у 8 пациентов (21%), у 30 пациентов (79%) мануальная апраксия носила легкий характер.

Таким образом, у всех обследованных в когнитивной сфере имелись отчетливые симптомы недостаточности фонового аспекта ВПФ, такие как инертность, адинамия, модально-неспецифические нарушения памяти, снижение показателей внимания и работоспособности, а также речевые нарушения в виде афазий и дизартрий, и единичные симптомы недостаточности гностико-практических

функций. В результате проведенного первичного нейропсихологического обследования был установлен комплексный характер нарушений когнитивных функций, который отражал специфику сосудистых поражений головного мозга у пациентов, перенесших первый или повторный ИИ, и соответствовал дисфункции неспецифических субкортикальных отделов мозга и преимущественно заднелобных отделов коры левой гемисферы.

После проведения комплексной нейропсихологической терапии в течение 30 дней все пациенты были выписаны из нейрореабилитационного стационара с улучшением состояния когнитивной сферы. По итогам повторного нейропсихологического обследования было выявлено значительное улучшение по большинству исследуемых параметров. Так, 30 пациентов (79%) после курса комплексной нейрореабилитации были выписаны с улучшением речи. На рис. 1 представлены результаты тестирования пациентов по шкале Вассермана в динамике (Me_1 37,5 (25,0–55,0) балла, Me_2 27,0 (15,0–49,0) баллов, ΔMe –8,0 (–8,5 ... –6,5) баллов; $p < 0,001$). Таким образом, к концу курса терапии у 12 пациентов (40%) улучшение в речевом статусе достигло значительной степени, при которой у пациента изменялся градиент выраженности речевого дефицита на более легкий и он переходил на более высокий уровень речевого функционирования.

Изменения основных параметров нейропсихологического тестирования в динамике представлены в таблице. Положительные изменения в состоянии фонового компонента когнитивных функций были отмечены у 31 пациента (81%). Они проявлялись в повышении уровня психической активности, увеличении темпа деятельности, улучшении включения в активную деятельность, увеличении времени продуктивной работы и снижении выраженностиperseverаций во всех видах деятельности. После курса нейрореабилитации у 27 пациентов (71%) на фоне положительной ди-

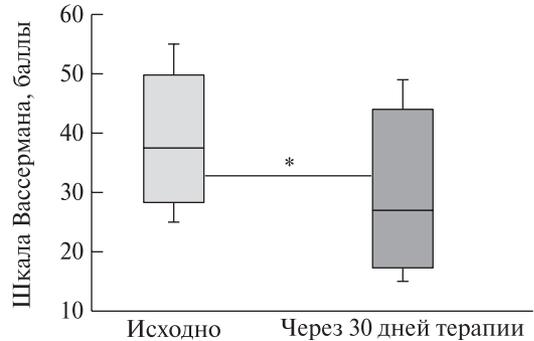


Рис. 1. Динамика результатов тестирования по шкале Вассермана. * $p < 0,001$.

намики в состоянии фонового компонента психических функций отмечалось улучшение произвольного контроля: снизились проявления импульсивности, улучшились характеристики произвольного внимания, пациенты лучше придерживались инструкций, могли самостоятельно корректировать допускаемые ошибки.

Динамика нейропсихологических показателей у обследованных

Нарушения	Количество пациентов, абс.	
	исходно	через 30 дней терапии
Речевые		
легкие	5	15*
средние	17	9*
тяжелые	16	14*
Слухоречевые		
легкие	17	27*
средние	10	7*
грубые	11	4*
Нейродинамические		
норма	0	3*
легкие	29	34*
средние	9	1*
Нарушения праксиса		
легкие	8	26**
средние	30	12**

* $p < 0,001$ по критерию Стюарта–Максвелла (для связанных групп).

** $p < 0,001$ по критерию Мак–Немара с поправкой Йейтса.



Рис. 2. Рекомендации по правильному общению с пациентом после инсульта.

В состоянии гностических функций улучшения были отмечены у 3 пациентов (8%). Такая несущественная динамика объясняется исходно легкими симптомами недостаточности зрительного и слухового гнозиса, которые обнаруживались только в специально организованных условиях эксперимента. Положительная динамика в состоянии праксиса наблюдалась у 18 пациентов (47%), у которых степень выраженности апраксии снизилась со средней до среднелегкой, что явилось значимым моментом в расширении функциональных возможностей и открыло путь к следующей фазе восстановления двигательных функций. В мнестической сфере у 15 пациентов (39%) при повторном тестировании выявлялось расширение объема слухоречевой памяти, у 16 (42%) – повышение продуктивности заучивания, у 7 (18%) – повышение прочности следа памяти. Сами пациенты в ходе заключительного обследования отмечали повышение уровня общей активности, улучшение ориентировки в рас-

порядке дня и возможных изменениях в расписании ежедневных процедур.

Таким образом, в результате проведенного курса нейрореабилитационной терапии с включением препарата Церетон в дозе 1200 мг/сут в течение 30 дней у пациентов после первого или повторного ИИ была выявлена значительная положительная динамика как в состоянии фонового и регуляторного аспектов ВПФ, так и в состоянии речи, праксиса, мнестической функции. Важным в нейрореабилитационной терапии является улучшение фоновых характеристик когнитивной деятельности пациентов, поскольку именно на фоне повышения уровня общей активности и снижения выраженности нейродинамической недостаточности быстрее устраняются ошибки в гностико-праксической сфере, происходит растормаживание речевых и двигательных стереотипов, улучшается внимание.

Описанную нами эффективность комплексной нейрореабилитационной терапии с включением препарата Церетон



Рис. 3. Организация ежедневной жизни пациента.

можно охарактеризовать как возможность мультимодального воздействия на механизмы нейропластичности. Ранее в исследованиях было установлено, что терапия Церетоном приводит к увеличению числа холинергических нейронов и рецепторов к нейротрофическим факторам, таким как мозговой нейротрофический фактор и фактор роста нервов, которые способствуют аксональному спраутингу, появлению новых синапсов и клеточной миграции в зону инсульта из субвентрикулярных зон [7]. Таким образом, многогранность действия препарата Церетон обеспечивает эффект гармонизации взаимодействия системы нейроваскулярных юнитов, значимо улучшая результаты проводимых мероприятий

по нейрореабилитации. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами других авторов и открывают дополнительные перспективы по применению препарата Церетон в нейрореабилитационной терапии [7–15].

При выписке пациентам было рекомендовано продолжить начатую в стационаре терапию, в том числе препаратом Церетон в дозе 1200 мг/сут, курсом длительностью до 6 мес. Кроме того, пациентам и их родственникам были даны рекомендации по правильному общению и организации ежедневной активности пациента, которые необходимо применять за пределами стационара (рис. 2, 3). Эти рекомендации составлены специалистами-нейропсихолога-

ми центра, изложены доступным языком, а их выполнение имеет важное значение, поскольку они помогают пациентам значительно быстрее восстановиться и поддерживать необходимый уровень активности в дальнейшем.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют об улучшении состояния пациентов с постинсультными когнитивными и речевыми нарушениями разной степени выра-

женности на фоне включения в комплексную нейрореабилитационную терапию препарата Церетон в дозе 1200 мг/сут. Следует уточнить, что терапия в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта препаратом Церетон в капсулах по 400 мг проводится по следующей схеме – 2 капсулы утром и 1 капсула днем, а длительность непрерывной терапии составляет 6 мес.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

The Study of Cereton Efficacy in Complex Neurorehabilitation Therapy

V.N. Shishkova, N.G. Malyukova, and R.B. Tokareva

The open observational study was aimed to assess Cereton efficacy in patients with a history of the first or recurrent ischemic stroke. The study included 38 patients (25 men and 13 women) aged 55 to 80 years who were admitted to the Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. According to clinical indications, all patients received Cereton 1200 mg per day for 30 days. After the course of neurorehabilitation therapy, the patients had significant positive dynamics both in the state of background and regulatory aspects of higher mental functions and in the state of speech, praxis and mnemonic function. Therefore, the use of Cereton in daily dose of 1200 mg was clinically effective in patients after the first or recurrent ischemic stroke in addition to standard course of neurorehabilitation measures.

Key words: ischemic stroke, neurorehabilitation, cognitive impairment, Cereton.