Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ)

П.Р. КАМЧАТНОВ[1]*, Б.А. АБУСУЕВА[2], М.А. ЕВЗЕЛЬМАН[3], Р.Г. ЕСИН[4], Е.В. КОЛЬЯК[5], Л.Б. НОВИКОВА[6], С.В. ПРИКАЗЧИКОВ[7], А.Г. РЯБОВ[8], Х.Я. УМАРОВА[9], А.Н. БОЙКО[1]

Efficacy of cereton in acute ischemic stroke: results of the trial SOLNTSE

P.R. KAMCHATNOV, B.A. ABUSUEVA, M.A. EVZELMAN, R.G. ESIN, E.V. KOLYAK, L.B. NOVIKOVA, S.V. PRIKAZCHIKOV, A.G. RYABOV, Kh.Ya. UMAROVA, A.N. BOYKO

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; [2]Дагестанская медицинская академия, Махачкала; [3]Городская клиническая больница №1, Орел; [4]Республиканская клиническая больница №2, Казань; [5]Городская клиническая больница №12, Москва; [6]Городская клиническая больница №22, Уфа; [7]Городская клиническая больница №4, Москва; [8]Городская клиническая больница №13, Москва; [9]Республиканская клиническая больница, Грозный

Обследованы 95 пациентов с острым (не позднее 24 ч от дебюта) каротидным ишемическим инсультом. Больные основной группы (50 человек) с 1-го дня госпитализации получали церетон по 4 мл (1000 мг) внутривенно на протяжении 10 суток в сочетании со стандартизированной базисной терапией; 45 пациентов группы сравнения — только стандартизованную базисную терапию. При поступлении в стационар у пациентов оценивались выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS и уровень бодрствования по шкале комы Глазго; в последующем динамика показателей по шкалам NIHSS и Глазго изучалась на 5-е, 7-е и 19—21-е сутки; при выписке из стационара (на 21-е сутки) оценивалась степень независимости больного в повседневной жизни по индексу Бартел. Для обеих групп рассчитывались соотношение «затраты—эффективность»: стоимость уменьшения выраженности неврологического дефицита на 1 балл (по шкале NIHSS) и стоимость каждого балла степени независимости в быту (по индексу Бартел). На фоне применения церетона выявлены достоверно ($p<0,05$) более раннее и полное, по сравнению с контрольной группой, уменьшение выраженности неврологического дефицита, а также достоверно ($p<0,05$) большая степень независимости в быту. На основании анализа «затраты—эффективность» показано, что применение церетона способствует снижению стоимости лечения больных с острым ишемическим инсультом: стоимость достижения положительного эффекта у пациентов группы сравнения, получавших только базисную терапию, оказалась достоверно ($p<0,05$) выше.

Ключевые слова: *холина альфосферат, церетон, ишемический инсульт.*

We studied 95 patients with acute (no later than 24h after onset) carotid ischemic stroke. Patients of the main group (50 patients) received cereton in dose 4 ml (1000 mg) intravenously during 10 days in the combination with traditional treatment; 45 patients of the control group received only traditional treatment. Neurological deficit on NIHSS and vigilance on The Glasgow Coma Scale were assessed at baseline and in 5th, 7th and 19-21th days. The Barthel index was used to measure functional independence of the patient at the discharge from a hospital (21th day). The «cost-effectiveness» ratio, the cost of one score on the NIHSS and Barthel scales were calculated. The reduction in neurological deficit ($p<0.05$) and higher extent of functional independence were seen in the main group compared to the controls. Based on the «cost-effectiveness» analysis, the use of cereton was shown to be more effective for treatment of patients with acute ischemic stroke: the cost of the achievement of positive effect in patients of the control group receiving only traditional treatment was significantly higher ($p<0.05$).

Key words: *choline alfoscerate, cereton, ischemic stroke.*

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из ведущих причин летальности и стойкой утраты трудоспособности в Российской Федерации [1]. Однократно перенесенный эпизод острой церебральной ишемии связан с повышением риска развития повторного инсульта и формирования выраженного когнитивного дефицита, нередко достигающего степени деменции. Так, у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ИИ, вероятность развития повторного инсульта значительно возрастает, достигая максимума в первые недели после дебюта заболевания [2, 3]. Сложную проблему представляет собой тяжелая инвалидизация после перенесенного инсульта, обусловленная двигательными, когнитивными и сенсорными расстройствами [4, 5]. Сочетанный неврологический дефицит препятствует проведению восстановительных мероприятий, способствует увеличению сроков лечения, формированию депрессивных расстройств.

Ведение больного с ИИ включает проведение мероприятий вторичной профилактики сосудистых заболеваний (контроль уровня артериального давления, гликемии, прием антиагрегантов), а также назначение препаратов, повышающих устойчивость

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: pavkam7@gmail.com

нейронов и клеток глии к ишемии и обеспечивающих стимуляцию процессов нейропластичности — нейропротекторов [6, 7]. Среди препаратов, обладающих доказанным нейропротективным и нейротрофическим действием, широко применяется холина альфосцерат (церетон). Попадая в ткань головного мозга, холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин включается в процессы синтеза нейромедиатора ацетилхолина, а глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина — компонента нейрональных мембран. Холина альфосцерат также оказывает дозозависимое стимулирующее действие на выделение ацетилхолина из пресинаптической щели, демонстрируя фармакологический эффект центрального холиномиметика. Экспериментальные исследования показали, что холина альфосцерат способствует восполнению дефицита ацетилхолина в ЦНС, стимуляции холинергической нейротрансмиссии, восстановлению пластичности клеточных мембран [8]. Есть данные, что холина альфосцерат непосредственно связан с синтезом некоторых гормонов, в частности соматотропина [9]. Кроме того, в последние годы получено подтверждение наличия у холина альфосцерата нейропротективного действия, не связанного непосредственно со стимуляцией холинергической нейротрансмиссии. Так, на модели спонтанно гипертензивных крыс показана его способность замедлять развитие астроглиоза и препятствовать разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, предупреждая таким образом гибель нейронов [10]. Показана способность холина альфосцерата уменьшать зоны инфаркта при экспериментальном ИИ [11].

В нескольких рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях получены доказательства эффективности холина альфосцерата (церетона) у пациентов с различными видами когнитивных расстройств (болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, возрастным когнитивным снижением) [12—14]. Показана эффективность церетона у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями [15]. Максимально раннее начало терапии церетоном, желательно на стадии умеренных когнитивных нарушений, оказывается наиболее эффективным [16]. Имеются данные о том, что применение холина альфосцерата способствует восстановлению нарушенных вестибулярных функций, уменьшая интенсивность головокружения и атаксии [17].

Учитывая нейропротективные свойства препарата, его выраженную способность стимулировать холинергическую передачу в ЦНС, обоснованным является его применение у пациентов с острым ИИ. Ряд клинических исследований подтвердил целесообразность назначения церетона у данной категории больных. Продемонстрировано уменьшение выраженности неврологического дефицита после перенесенного ИИ при раннем назначении церетона [18—20]. Применение церетона оказалось ассоциировано с уменьшением выраженности очагового неврологического дефицита и когнитивных нарушений в условиях наблюдения за больными на протяжении 3 нед [21].

Несмотря на значительный объем исследований, посвященных изучению эффективности церетона при ИИ, показания к его назначению и возможность сочетания препарата с другими лекарственными средствами нуждаются в уточнении. Интерес представляют также фармакоэкономические аспекты применения церетона.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения церетона у больных с острым ишемическим каротидным инсультом, а также оценка фармакоэкономической эффективности применения церетона в комплексной терапии у больных с ИИ.

Материал и методы

Представлены результаты исследования СОЛНЦЕ: СОвременная терапия острого ишемического инсуЛьта — эффективНость применения ЦЕретона. Исследование носило характер многоцентрового открытого сравнительного.

Всего в исследование были включены 95 пациентов с ИИ. Критериями включения были: острый ИИ в системе внутренней сонной артерии; поступление в стационар не позднее 24 ч от момента развития инсульта; подтверждение характера, локализации и размера инсульта данными нейровизуализации — КТ или МРТ головного мозга; возраст пациента от 45 до 75 лет; согласие на участие в исследовании. Из исследования исключались больные: с геморрагическим инсультом; ИИ в вертебрально-базилярной системе; острым инфарктом миокарда; тромбоэмболией легочной артерии; тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации (сердечная, почечная, печеночная недостаточность); угнетением сознания в 1-е сутки ИИ — менее 8 баллов по шкале комы Глазго; деменцией любого генеза и тяжелыми психическими нарушениями, исключающими возможность продуктивного контакта с больным; одновременно принимающие другие ноотропные, нейропротективные и нейротрофические препараты; с непереносимостью холина альфосферата или компонентов церетона.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу (основную) составили 50 больных, получавших с 1-го дня госпитализации церетон по 4 мл (1000 мг) внутривенно на протяжении 10 суток в сочетании со стандартизированной базисной терапией; 2-ю группу (сравнения) составили 45 больных, не получавших цере-

Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Показатель	Основная группа (n=50)	Группа сравнения (n=45)
Возраст, годы	64,8±18,9	68,1+16,2
Мужчины/женщины	27/23	25/20
ИИ в правой/левой каротидной системе	29/21	22/23
Артериальная гипертензия, число больных (%)	45 (90,0)	42 (93,3)
Сахарный диабет 2-го типа, число больных (%)	8 (16,0)	9 (20,0)
Исходные значения по шкале комы Глазго, баллы	10,7±2,4	11,2±3,8
Исходные значения по шкале NIHSS, баллы	11,4±2,5	10,3±2,7

тон. Обе группы были сопоставимы по возрастно-половому составу, исходной тяжести заболевания, характеру базисной терапии (см. таблицу). Стандартизованная терапия включала применение антигипертензивных, гипогликемических и агтиангинальных препаратов, антиагрегантов, нормоволемическую гемодилюцию, прямые или непрямые антикоагулянты.

В соответствии с задачами исследования при поступлении в стационар у пациентов оценивались выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS, уровень бодрствования по шкале комы Глазго, проводились КТ или МРТ головного мозга. В последующем оценка выраженности неврологического дефицита и уровня бодрствования проводились на 5-е, 7-е и 19—21-е сутки ИИ. При выписке из стационара оценивалась степень независимости больного в повседневной жизни по индексу Бартел.

Для обеих групп больных рассчитывались соотношение «затраты—эффективность» (cost-effectiveness analysis — CEA), т.е. затраты, приходящиеся на единицу эффективности: CEA=C/Ef, где C — расходы, а Ef — эффективность [22]. Эффективность лечения оценивалась на основании показателей шкалы NIHSS и индекса Бартел: рассчитывалась стоимость уменьшения выраженности неврологического дефицита на 1 балл (по шкале NIHSS) и стоимость каждого балла степени независимости в быту (по индексу Бартел). В ходе исследования учитывались исключительно прямые медицинские расходы, связанные с проводимым в стационаре лечением[1].

Полученные результаты обработаны статистически с использованием программы SPSS 13.0. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты

На момент включения в исследование выраженность неврологического дефицита в обеих группах была практически идентичной. Основными причинами развития ИИ явились артериальная гипертензия и стенозирующее поражение магистральных артерий головы, примерно у 10% обследованных имелся сахарный диабет 2-го типа (см. таблицу).

При исследовании динамики состояния наблюдавшихся оказалось, что в обеих группах раньше всего регрессировали расстройства сознания, при этом достоверных межгрупповых различий в темпах его восстановления отмечено не было. На протяжении периода пребывания в стационаре имело место уменьшение значений по шкале NIHSS, обусловленное в первую очередь восстановлением уровня бодрствования и уменьшением выраженности парезов конечностей (рис. 1). Тенденция к восстановлению нарушенных неврологических функций регистрировалась на 5-е и 7-е сутки в обеих группах, однако достоверных различий с исходными значениями получено не было. На 21-е сутки наблюдения имело место достоверное уменьшение неврологического дефицита как в основной группе (на 41,6%, p<0,05), так и в группе сравнения (на 18,6%, p<0,05). При этом темпы восстановления неврологического дефицита в основной группе больных оказались более высокими, между группами выявлены достоверные отличия (p<0,05). Необходимо отметить, что пациенты основной группы более охотно включались в занятия лечебной гимнастикой и логопедические занятия, что, несомненно, обеспечивало положительный эффект проводимой терапии.

При оценке на 21-е сутки степени инвалидизации по индексу Бартел оказалось, что у пациентов основной группы степень независимости в повседневной жизни была достоверно более высокой, чем у пациентов группа сравнения (на 17,8%; p<0,05).

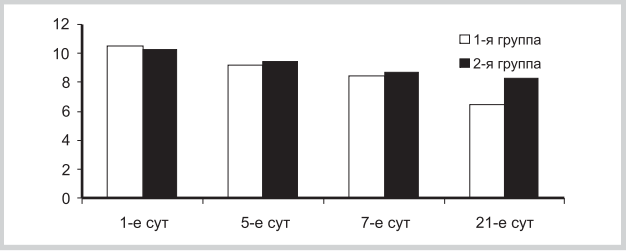

Рис. 1. **Динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS.**
По шкале ординат — баллы.

[1]Информационное письмо №10407-ТГ от 31 декабря 2008 г. «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год. Приложение №3. Относительные коэффициенты стоимости одного койко-дня госпитализации по профилям коек и уровням оказания медицинской помощи».

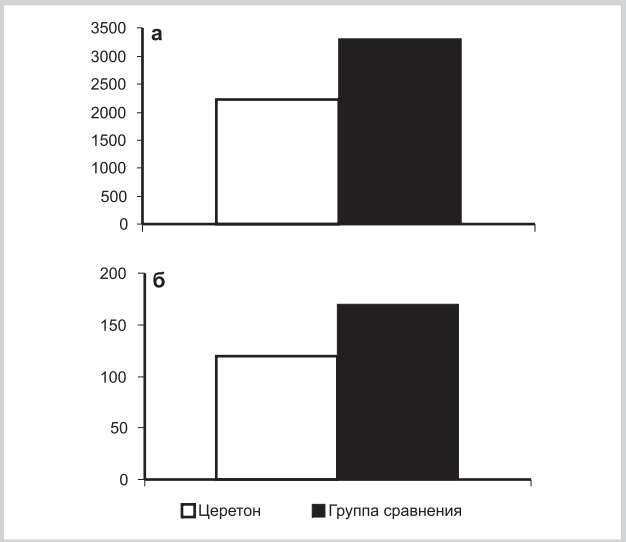

Рис. 2. **Анализ «затраты—эффективность».**

А — стоимость уменьшения неврологического дефицита (в расчете на 1 балл по шкале NIHSS); Б — стоимость прироста степени независимости в быту (в расчете на 1 балл индекса Бартел).

В результате подсчета материальных затрат на стационарное лечение выяснилось, что стоимость лечения больных 1-й группы составила 9159,2± 294,4 руб., а 2-й группы — 8291,%±332,6 руб., что в целом соответствует результатам наблюдения за сопоставимой группой больных с ИИ [23]. При анализе «затраты—эффективность» стоимость уменьшения неврологического дефицита на 1 балл по шкале NIHSS составила у больных 1-й группы 2233,7± 94,4 руб., а во 2-й группе — 3316,9±105,3 руб. (p<0,05), т.е. включение церетона в состав комплексной терапии сопровождалось снижением стоимости уменьшения выраженности очагового неврологического дефицита (рис. 2, а). Стоимость достижения положительного эффекта у больных, получавших стандартную терапию, оказалась существенно выше (на 32,3%).

При оценке стоимости изменения оценки на 1 балл по индексу Бартел, характеризующему степень независимости от посторонней помощи, оказалось, что у пациентов 1-й группы стоимость 1 балла составила 120,5±17,3 руб., а 2-й — 179,2±34,2 руб. (p<0,05) (см. рис. 2, б), т.е. применение в комплексной терапии ИИ церетона сопровождалось повышением эффективности проводимых реабилитационных мероприятий и снижением их стоимости. Уменьшение стоимости прироста независимости пациента в быту вследствие применения церетона составило 33,3%.

При анализе частоты побочных эффектов оказалось, что у 5 (5,6%) больных, получавших церетон, в первые дни отмечалась умеренная тошнота. Указанный нежелательный эффект носил кратковременный характер и не потребовал отмены препарата или изменения режима его применения. Ни у одного из пациентов 1-й группы не наблюдалось каких-либо клинических проявлений взаимодействий церетона с другими лекарственными препаратами.

Обсуждение

Лечение больного с острым ИИ включает такие основные направления, как максимально раннее восстановление нарушенного мозгового кровотока, предупреждение и лечение осложнений инсульта, ограничение зоны повреждения путем назначения нейропротекторов, а также своевременное начало проведения реабилитационных мероприятий [24]. Повышение эффективности восстановления утраченных функций возможно путем стимуляции процессов нейропластичности [7]. Сочетанное применение препаратов нейропротекторного действия и регулярных немедикаментозных тренировок обеспечивает более раннее и полное восстановление двигательных и речевых функций [18, 19].

Результаты проведенного исследования подтверждают данные о высокой эффективности церетона у пациентов с острым ИИ. На фоне применения церетона продемонстрировано более раннее и полное, по сравнению с контрольной группой, уменьшение выраженности неврологического дефицита, в первую очередь за счет регресса расстройств сознания и уменьшения двигательных нарушений. Важно, что применение церетона способствовало расширению двигательного режима и более активному проведению реабилитационных мероприятий. Препарат хорошо переносится, практически не вызывает побочных эффектов, может сочетаться с другими лекарственными средствами, применяемыми при лечении больных с ИИ. Впервые показано, что применение церетона, обладающего приемлемым фармакоэкономическим профилем, способно обеспечить не только повышение эффективности, но и снижение стоимости лечения больных с ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В.* Эпидемиология инсульта в России. Приложение Инсульт. Журн неврол и психиат 2003; 8: 4—9.
2. *Mitnitski A., Gubitz G.* Trends in Survival and Recovery From Stroke and Compression of Morbidity. Stroke 2010; 41: 45—51.
3. *Chandratheva A., Geraghty O., Luengo-Fernandez R. et al.* ABCD2 score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack. Stroke 2010; 41: 5: 851—856.
4. *Dhamoon M., Moon Y., Paik M. et al.* Long-term functional recovery after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Stroke 2009; 40: 2805—2811.

5. *Yashin A., Akushevich I, Ukraintseva S et al.* Trends in Survival and Recovery From Stroke: Evidence From the National Long-Term Care Survey/Medicare Data. Stroke 2010; 41: 563—565.
6. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М 2001; 326.
7. *Гусев Е.И., Камчатнов П.Р.* Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журн невропатол и психиат 2004; 2: 73—80.
8. *Tayebati S., Tomassoni D., Di Stefano A. et al.* Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J Neurol Sci 2011; 302: 1—2: 49—57.
9. *Ceda G.* GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor. Advances in the Biosciences 1993; 87: 425—428.
10. *Tayebati S., Di Tullio M., Tomassoni D., Amenta F.* Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. J Neurol Sci 2009; 15: 283: 1—2: 187—194.
11. *Онищенко Л.С., Гайкова О.Н., Янишевский С.Н.* Изменение размеров экпериментального очага ишемического инсульта под влиянием нейропротекторов. Морфология 2006; 130: 6: 40—46.
12. *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.
13. *De Jesus Moreno M.* Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin Ther 2003; 25: 1: 178—193.
14. *Стулин И.Д., Мусин Р.С., Слонимский Д.С.* Холин альфосцерат (церетон) в лечении хронической церебральной ишемии. Журн неврол и психиат 2009; 109: 7: 87—89.
15. *Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А.* Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. Журн неврол и психиат 2009; 109: 11: 42—46.
16. *Батышева Т.Н., Камчатнов П.Р., Бойко А.Н. и др.* Применение церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. Трудный пациент 2009; 4—5: 42—47.
17. *Monzani D., Genovese E., Marrara A. et al.* Stimulation of the cholinergic neurotransmissions enhances the efficacy of vestibular rehabilitation Acta Otorhinolaryngol Ital 2010; 30: 1: 11—19.
18. *Шмырев В.И., Крыжановский С.М.* Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 2008; 12: 46—49.
19. *Маслова Н.Н., Пысина А.М.* Применение церетона при ишемическом инсульте. Журн неврол и психиат 2009; 23: 21—24.
20. *Бадалян О.Л., Погосян А.С., Савенков А.А. и др.* Применение препаратов нейрокс и церетон в комплексном лечении цереброваскулярных заболеваний. РМЖ 2010; 8: 78—82.
21. *Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др.* Эффективность применения церетона в остром периоде ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 2009;109: 3: 35—36.
22. *Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Бойко А.Н. и др.* Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии. Методические рекомендации 32/33. М 2003.
23. *Гусев Е.И., Гехт А.Б., Белоусов Ю.Б. и др.* Клинические и фармакоэкономические особенности применения церебролизина при восстановительном лечении ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 2007; 107: 10: 26—33.
24. *Lindsay P., Bayley M., Hellings C. et al.* Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008). CMAJ 2008; 179: 12: doi:10.1503/cmaj.081148.R2.