

## ЦИТИКОЛИН В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ДАННЫЕ КРУПНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В АЗИАТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**Ц**итиколин (цитидин холин дифосфат или цитидин 5'-дифосфохолин) является важным предшественником в синтезе фосфатидилхолина — ключевого фосфолипида клеточных мембран. Цитиколин имеется во всех клетках. Экзогенный цитиколин легко проникает через гематоэнцефалический барьер, и при применении в течение длительного периода времени его концентрация увеличивается. Четко установлено, что цитиколин ингибирует распад мембран нейронов фосфолипидов и способствует их восстановлению после повреждения, ишемии и гипоксии. Он также усиливает образование ацетилхолина и уменьшает накопление свободных жирных кислот в ишемизированных тканях.

В экспериментальных работах было показано, что экзогенный цитиколин не только тормозит распад клеточных мембран и снижает образование свободных жирных кислот, но и уменьшает объем инфарктирования. В клинических работах также были показаны благоприятные эффекты цитиколина при различных неврологических заболеваниях и состояниях, в частности, при деменции, невропатии зрительного нерва, черепно-мозговых травмах, травматических повреждениях спинного мозга и периферических нервов. Также сообщалось о значительном улучшении исходов у пациентов, перенесших острый ишемический инсульт (ОИИ), причем эти данные подтвердили результаты совокупного анализа исследований.

Цитиколин является водорастворимым веществом и при пероральном приеме обладает более чем 90% биодоступностью. В связи с этим дозы при парентеральном и пероральном введении не различаются. Цитиколин применяют во всем мире начиная с 90-х годов прошлого столетия, однако в исследованиях не сообщалось

о профиле безопасности этого препарата в азиатской популяции. В связи с этим Cho и Kim задались целью оценить эффективность и безопасность применения пероральной формы цитиколина у пациентов с ОИИ в Корее.

В исследование включали пациентов обоих полов старше 18 лет с диагнозом «острый ишемический инсульт», который развился в течение предшествующих 24 часов.

Подходящие для включения в исследование пациенты имели очаговый неврологический дефицит, при этом данные нейровизуализации соответствовали картине ОИИ. Дополнительным критерием включения была оценка по S-NIHSS  $\geq 4$  баллов — сумма за каждый следующий критерий: уровень сознания, выполнение команд, взор, наличие пареза мимической мускулатуры и речь. Пациентов, которые не соответствовали вышеприведенным критериям (при неясном дебюте, в сроки после 24 часов, при нейровизуализационной картине, не соответствующей ОИИ, при оценке по NIHSS  $< 4$ , при транзиторных ишемических атаках и др.), в исследование не включали.

Некоторые пациенты начинали прием цитиколина более чем через 24 часа после появления симптомов. Данные в этой группе анализировали отдельно (группа поздней терапии) и сравнивали с таковыми для «ранней» группы.

Первичные конечные точки оценивали в 1-й день, на 6-й неделе и в конце исследования у пациентов, которые получали лечение в течение большего периода времени (дополнительные 6 недель) в связи с клиническими показаниями. Пациенты, которые соответствовали критериям включения, получали цитиколин per os в различных дозах (от 500 до 2000 мг за один прием) в

**Сомаксон**  
CITICOLINE



зависимости от решения лечащего врача. Соответственно, пациенты были разделены на три группы: низких ( $\leq 1000$  мг в сутки), средних ( $\geq 1000$  мг в сутки) и высоких доз ( $\geq 2000$  мг в сутки).

Эффективность оценивали с помощью шкалы S-NIHSS, индекса Barthel (BI) и модифицированной шкалы Rankin (MRS).

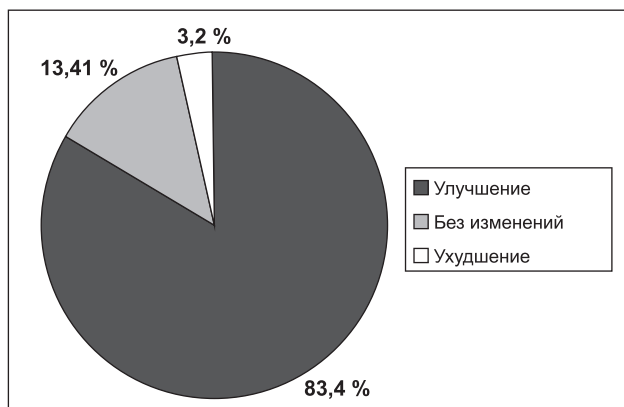
Безопасность терапии оценивали с помощью реестра побочных реакций, в котором подробно отмечали описание, степень тяжести, связь с лечением цитиколином и необходимость в преждевременном прекращении лечения.

В целом в исследование был включен 4191 пациент, из них 2279 (54,37 %) были мужчинами (средний возраст  $67,04 \pm 12,26$  года). 3736 пациентов (89,1 %) получали цитиколин в течение первых 24 часов после появления симптомов (группа раннего лечения); остальные 455 пациентов (10,9 %) получали препарат в течение 24 часов после появления симптомов (группа позднего лечения). В течение всего периода исследования было отмечено 37 побочных реакций у 31 пациента (0,73 %). В 11 случаях лечение было прекращено в связи с диареей, нарушением функции печени, потерей массы тела, появлением сыпи, гематурии и цереброваскулярных нежелательных реакций.

Чаще всего отмечали симптомы со стороны нервной системы (21 %) и гастроинтестинальные нарушения (13,5 %). Серьезные побочные реакции, в частности инфаркт мозга, вклинение и церебральный ангиит, имели место в 3 случаях из 37. Во всех случаях они не были связаны с применением цитиколина. Частота неблагоприятных побочных реакций не была связана с дозой препарата; подобным образом его прием в течение более длительного времени не приводил к повышению частоты побочных реакций.

Ранее уже высказывались предположения о том, что цитиколин в дозе 500–2000 мг эффективен в лечении пациентов с ОИИ в первые 24 часа после появления симптомов и при последующей терапии в течение 6 и более недель; они были подтверждены в соответствующих исследованиях. В связи с этим в данном проспективном исследовании не было контрольной группы.

Некоторые пациенты получали лечение позже чем через 24 часа после появления симптомов, и эти различия отражены в распределении на группы (ранней и поздней терапии). Результаты анализировали по трем группам —



**Рисунок 1. Оценка по модифицированной шкале Rankin в конце исследования (по сравнению с исходной)**

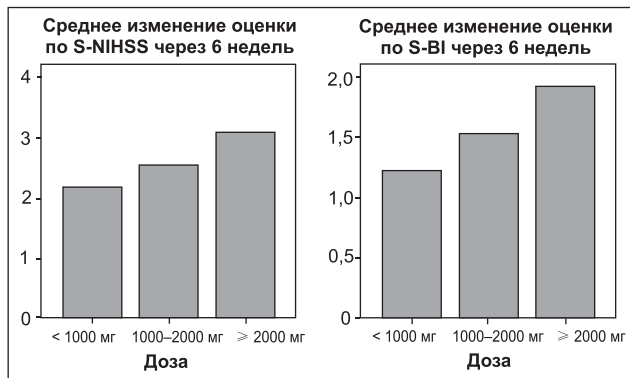
зависимости от дозы и с учетом пациентов, получавших лечение более 6 недель. Таким образом, клинические результаты оценивали через 6 недель после начала терапии и в конце лечения. Все ранее проведенные исследования с применением цитиколина при ОИИ длились не более 6 недель, поэтому клинические эффекты терапии препаратом в течение более длительного периода времени неизвестны.

Несмотря на ограничения в виде отсутствия контрольной группы, в данном исследовании был четко продемонстрирован явный клинический эффект терапии цитиколином при ОИИ (рис. 1). В оригинальном протоколе предполагался 6-недельный период лечения, но в некоторых случаях его увеличивали (решение основывалось на мнении лечащего врача). Показатели оценки неврологических функций и функционирования улучшились через 6 недель, и еще большее улучшение наблюдали в конце терапии (рис. 2, 3). Между пациентами «ранней» и «поздней» групп отмечали существенные достоверные различия в эффективности по S-NIHSS, но не по BI. Примечательно, что в большинстве ранее проведенных исследований принимали участие пациенты, которые получали лечение позже чем через 24 часа после появления симптомов; сообщалось о развитии функционального улучшения через 3 месяца после инициации терапии цитиколином.

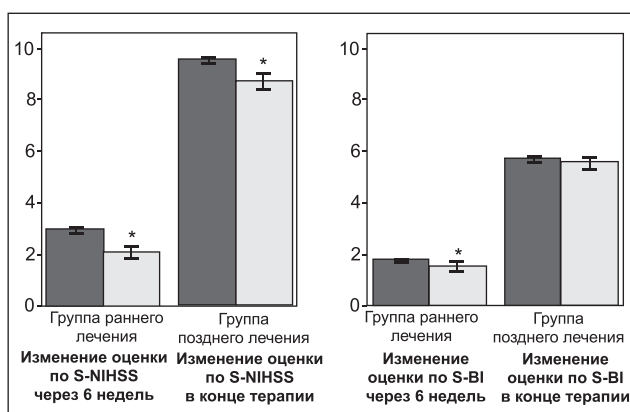
Фосфолипиды являются естественными компонентами клеточных мембран и очень быстро заменяются новыми молекулами (то есть имеют высокую скорость

**Сомаксон**  
CITICOLINE





**Рисунок 2. Эффективность терапии через 6 недель в группе раннего лечения (в соответствии с дозой)**



**Рисунок 3. Сравнение эффективности лечения через 6 недель в группе ранней и поздней терапии; \* —  $p < 0,5$  по сравнению с ранней терапией**

«круговорота»). В экспериментальных исследованиях сообщалось о значительной зависимости ответа от дозы. В исследованиях с участием людей более выраженное функциональное улучшение наблюдали у пациентов, принимавших 2000 мг препарата, по сравнению с теми, которые получали 500–1000 мг. В данной работе также наблюдали зависимость реакции от дозы. Все показатели состояния нервной системы и функционирования в наибольшей степени улучшились в группе высоких доз, и в меньшей мере — в группе низких и средних доз.

В этом исследовании, как и в предыдущих, были получены доказательства безопасности цитиколина.

Частота побочных эффектов составила всего лишь 0,73 % (31 включенный в исследование пациент из 4191). Во всех случаях, кроме единственного исключения (пациент с повышенным плазменным уровнем печеночных ферментов), эти нежелательные реакции не были связаны с цитиколином и в 86,4 % случаев были полностью обратимы в течение периода наблюдения. В этом исследовании в отличие от более ранних сообщений не наблюдали случаев гипотензии, тахикардии или брадикардии.

Данная работа имеет некоторые ограничения. Первое заключается в отсутствии данных в отношении подтипов инсультов. Второе — в том, что в исследование не включали пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями. В недавних работах сообщали о безопасности цитиколина при внутримозговых кровоизлияниях. Это важно, так как с теоретической точки зрения позволяет применять цитиколин при появлении симптомов инсульта еще до проведения нейровизуализации, и в результате большее число пациентов смогут получить эффективное лечение цитиколином. Третий недостаток — известное ограничение постмаркетинговых исследований, в которых факторы риска могут быть недооценены, так как в исследовании принимали участие не только неврологи, но и врачи первичного звена медицинской помощи и служб реабилитации. Отсутствие контрольной группы делало невозможным прямую оценку эффективности цитиколина. Тем не менее в ранее проведенных исследованиях сообщалось о его большей эффективности по сравнению с плацебо.

Несмотря на вышеупомянутые ограничения, пероральное применение цитиколина приводит к улучшению неврологических функций, функционирования и общих результатов у пациентов, перенесших ОИИ, и хорошо переносится. Эти эффекты еще более выражены, если терапию цитиколином начинают в течение 24 часов после появления симптомов ОИИ, но и применение после этого периода времени приносит большую пользу. Более высокие дозы (превышающие 2000 мг в сутки) были связаны с более выраженным эффектом. Что касается функционального восстановления, то применение цитиколина в течение периода времени, превышающего 6 недель, может играть важную роль.

Подготовил Константин КРЕМЕЦ  
По материалам *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* —  
2009 Apr. — 31(3). — 171-6  
Получено 10.05.12 □

**Сомаксон**  
CITICOLINE

