

УДК 616.831-005.1-005.4-085.217.34

ЯВОРСКАЯ В.А., ХВИСЮК В.В., БОНДАРЬ О.Б.,
ПЕРШИНА Ю.В., МИХАЕЛЯН Т.Х., БОНДАРЬ Б.Е.Кафедра невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии
последипломного образования

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ЦИТИКОЛИНА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Резюме. Статья посвящена роли нейропротекторов в остром периоде ишемического инсульта. Приведены результаты исследования переносимости, эффективности и безопасности курсовой терапии цитиколином (Сомаксоном) в дозе 2000 мг внутривенно капельно у больных первым в жизни ишемическим инсультом в остром периоде.

Ключевые слова: инсульт, нейропротекция, цитиколин (Сомаксон).

Проблема мозгового инсульта была и остается одной из наиболее актуальных в клинической неврологии. Это определяется большой распространенностью заболевания, высокими показателями первичной инвалидности и смертности. В Украине в год переносят инсульт около 110 тыс. человек [1].

Известно, что развитие ишемического инсульта (ИИ) обусловлено синергическим воздействием на организм сосудистых (поражение эндотелия сосудов), гематологических (количество, состав и свойства крови) и кардиологических (расстройства насосной функции сердца) патофизиологических механизмов, способных вызывать локальное нарушение мозгового кровотока, что, в свою очередь, приводит к прекращению доступа кислорода и глюкозы к соответствующему участку мозговой ткани и формированию центральной зоны некроза. По периферии участок некроза окружен пенумброй, или зоной «ишемической полутени», где перфузия еще сохраняется и происходит лишь функциональная инактивация нейронов [2].

Установлено, что инсульт — это динамический процесс поражения ткани мозга, вызванный ишемическим и воспалительным каскадом. Существует несколько звеньев приложения терапевтического воздействия в ряде патофизиологических процессов

от энергетического голодания клеток мозга до необратимого их повреждения [3]. Именно на этом и построена стратегия применения нейропротекторных средств в лечении острого ИИ.

Несмотря на то что в предложенных рекомендациях Европейской инсультной организации (ESO, 2008) отсутствуют рекомендации по лечению острого ИИ нейропротекторными препаратами (класс I, уровень доказательности A), исполнительный комитет Европейской инсультной организации и авторский комитет (ESO, 2008) все же не ставят вопрос о целесообразности применения нейропротекторов в острый период ИИ.

Наиболее перспективными нейропротекторами, имеющими доказательную базу, являются цитиколин и церебролизин [4, 5]. С 2007 г. церебролизин входит в Американское руководство по лечению острого ИИ как «препарат с потенциальными нейротрофическим и нейропротекторным эффектами, а также является безопасным и может улучшать исходы лечения». Цитиколин входит в большинство протоколов лечения инсультов в Испании [6]. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Существуют по-

Сомаксон

нения «эндогенный» и «экзогенный цитиколин». Эндогенное образование цитиколина является этапом синтеза из холина фосфатидилхолина. Холин принимает участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин является донором холина в процессах синтеза ацетилхолина [7–9].

В препарате Сомаксон (компания Mili Healthcare, Великобритания) цитиколин находится в виде натриевой соли. Цитидин-5-дифосфохолин натрия — аналог эндогенного цитиколина.

Нейропротекторное действие цитиколин осуществляется за счет следующих механизмов:

- уменьшает выброс глутамата, стимулирует обратный захват нейромедиаторных аминокислот и, соответственно, снижает активность постсинаптических комплексов (NMDA, AMPA), подавляет транспорт ионов кальция в клетку [10];

- тормозит процесс разрушения мембран ишемизированных нейронов, восстанавливает их структуру и функцию [7];

- нормализует энергетические процессы в нейронах головного мозга [11, 12];

- снижает окислительный стресс после ишемии/реперфузии, повышает активность эндогенной антиоксидантной системы защиты клеток [3];

- предотвращает гибель нейронов путем торможения выброса глутамата и подавления экспрессии белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии [13–16].

Анализ 7 контролируемых исследований с участием 1963 пациентов, которым в течение первых 14 суток после развития ишемического или геморрагического инсульта было начато лечение цитиколином (перорально или внутривенно в дозе от 500 до 2000 мг/сут), выявил уменьшение на 10–12 % суммарного показателя летальности и инвалидности по сравнению с группой плацебо [17]. Эффективность препарата была доказана при его применении в первые 24 ч после возникновения инсульта [18, 19].

В ряде экспериментальных работ было выявлено стимулирующее влияние цитиколина на процессы обучения и памяти. Так, у пожилых пациентов с нарушениями умственной деятельности сосудистого генеза выявлено улучшение памяти и поведения.

В европейских клинических исследованиях установлено, что внутривенное введение цитиколина в разных дозах при разной продолжительности лечения более существенно улучшало неврологи-

ческие функции, способствовало раннему восстановлению двигательных и когнитивных функций [7, 12, 20].

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Японии с включением 272 пациентов с острым среднетяжелым и тяжелым церебральным инфарктом и нарушением сознания разной степени выраженности, установлено, что внутривенное капельное введение цитиколина в дозе 1000 мг в сутки улучшало показатели по общей рейтинговой шкале исходов: восстановление сознания отмечали у 51 % пациентов (в группе плацебо — у 39 %); улучшение неврологических функций — у 56 % больных (в группе плацебо — у 26 %) [21].

Нейропротекторный эффект цитиколина подтверждается также изменением объема пораженной ткани мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением программы диффузионно-взвешенного изображения и дециволновой МРТ, которое носило дозозависимый характер: если в группе плацебо размер очага увеличивался в среднем на 84,7 %, то у пациентов, получавших цитиколин в дозе 0,5 г/сут, — на 34 %, а в дозе 2,0 г/сут — на 1,8 %. Полученные результаты свидетельствуют, что цитиколин может противодействовать росту объема инфаркта мозга. Наибольшая эффективность препарата проявлялась в подостром периоде после завершения острой фазы инсульта [22].

Целью настоящего исследования стало изучение переносимости, эффективности и безопасности курсовой терапии цитиколином (Сомаксоном компании Mili Healthcare, Великобритания) в дозе 2000 мг внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора у больных первым в жизни ишемическим инсультом в остром периоде.

В исследовании приняли участие 60 человек с первым в жизни острым ишемическим инсультом в каротидном и вертебробазилярном бассейнах. Было выделено 2 группы: 1-я (основная) группа (30 человек), которая получала цитиколин в дозе 2000 мг в/в капельно на 200 мл 0,9% физиологического раствора в течение 10 дней на фоне базисной терапии; 2-я (контрольная) группа (30 человек), получавшая только базисную терапию (магния сульфат, L-лизина эсцинат, реосорбилакт, препараты альфа-липоевой кислоты, нейромидин и др.).

Степень тяжести инсульта, выраженность очагового неврологического дефицита, общемозговых симпто-

Сомаксон

мов, а также динамика клинических показателей оценивались с помощью шкалы Национального института здоровья — National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) на 1, 10 и 28-е сутки заболевания.

Объективизация динамики симптомов и функциональных нарушений, оценка функционального состояния больного проводились при помощи шкалы Рэнкина (mRs) (на 1, 10 и 28-е сутки заболевания) и индекса Бартел (BI) (на 28-е сутки заболевания, через 90 дней). Умственное состояние определяли по шкале краткого обследования когнитивной функции — Mini-Mental State Examination (MMSE) на 28-е, 90-е сутки. Показатели смертности и побочные эффекты препарата определялись в течение всего периода наблюдения за больными.

Условия включения пациента в исследование:

1. Возраст 45–75 лет, независимость от посторонней помощи до инсульта.
 2. Первый в жизни ишемический инсульт в остром периоде.
 3. КТ/МРТ, ангиография — доказательства, соответствующие ишемическому инсульту.
- Критерии исключения:
1. Транзиторная ишемическая атака.
 2. Геморрагический инсульт.
 3. Расстройство сознания при поступлении до уровня глубокой (кома II) и терминальной (кома III) комы.
 4. Наличие у пациентов деменции до развития инсульта и потребность в постоянном уходе.
 5. Плохо контролируемая артериальная гипертензия с уровнем артериального давления более 200/100 мм рт.ст.
 6. Острый инфаркт миокарда.
 7. Застойная сердечная недостаточность ФК III, IV.
 8. Дисфункция печени с превышением уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) более чем в 3 раза.

9. Почечная недостаточность, определяемая по содержанию креатинина в сыворотке $> 132,6$ мкмоль/л.

10. Анамнестические сведения и клинические данные о любых онкологических заболеваниях в течение последних 5 лет.

11. Наличие судорожного синдрома в анамнезе или в структуре настоящего заболевания.

12. Участие в других клинических исследованиях.

13. Установленная гиперчувствительность к препарату.

Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния при поступлении (mRs и NIHSS) (табл. 1). На фоне проведения терапии цитиколином в течение 10 дней и при последующем наблюдении побочных явлений отмечено не было.

Инсульт в обеих группах (основной и контрольной) развивался на фоне соматической патологии, которая включала: гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность ПА ст., нарушения ритма (мерцательная аритмия), инфаркт миокарда в анамнезе на протяжении последних 5 лет, сахарный диабет II типа.

За период наблюдения проводился контроль основных соматических (АД, пульс, температура тела) и лабораторных показателей пациентов обеих групп, который существенных изменений не выявил.

На фоне проводимой терапии определялась динамика общемозговых и очаговых симптомов у пациентов (табл. 2).

Таким образом, в 10 % случаев в контрольной группе улучшения состояния не отмечалось по сравнению с основной группой, где число таких пациентов составило 3,3 %. В группе пациентов, которые получали цитиколин, в 96,7 % случаев выявлялось уменьшение неврологического дефицита. Кроме того, в 1-й группе в 26,7 % случаев наблюдалось полное восстановление утраченных функций (полное отсутствие парезов: мышечная сила выросла до 5 баллов, полное восстановление речевых нарушений), а в контрольной группе регресс очаговой симптоматики отмечался всего в 13,3 % случаев.

Данные шкалы NIHSS (табл. 3), с помощью которых оценивались динамика степени тяжести инсульта, выраженность очагового неврологического дефицита, общемозговых симптомов, а также динамика клинических показателей, продемонстрировали регресс неврологического дефицита и улучшение состояния больных на 10-е и 28-е сутки, более выраженные в основной группе ($6,45 \pm 0,83$ и $5,27 \pm 0,86$ соответственно) по сравнению с контрольной ($10,57 \pm 1,04$ на 10-е сутки и $9,77 \pm 0,39$ на 28-е сутки). Подобные различия отмечены и по данным mRs: в 1-й группе, получавшей цитиколин, установлено уменьшение балла к 10-м суткам инсульта до $1,41 \pm 0,24$ по сравнению со 2-й группой — $2,82 \pm 0,25$. Данные различия сохранились к 28-м суткам и составили $1,03 \pm 0,22$ и $2,57 \pm 0,35$ соответственно.

Сомаксон

Таблица 1. Общая характеристика пациентов при поступлении

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Пол: м/ж	17/13	23/7
Средний возраст	66,83 ± 1,41	65,23 ± 1,75
Поражение левого/правого полушария	20/10	18/12
Средний балл при поступлении больного в стационар по NIHSS	13,87 ± 0,60	12,34 ± 0,83
Средний балл при поступлении больного в стационар по mRs	4,00 ± 0,16	3,58 ± 0,70

Таблица 2. Динамика очаговой симптоматики

Очаговая симптоматика	Основная группа, n/%		Контрольная группа, n/%	
	1-е сутки инсульта	10-е и 28-е сутки инсульта	1-е сутки инсульта	10-е и 28-е сутки инсульта
Уровень сознания				
Ясное	7/23,3	27/90	8/26,7	16/53,4
Оглушение	17/56,7	2/6,7	19/63,3	10/33,3
Сопор	5/16,7	–	3/10	1/3,3
Кома	1/3,3	1/3,3	–	3/10
Уровень мышечной силы				
Гемиплегия	5/16,7	1/3,3	3/10	3/10
1,0–1,5 балла	4/13,3	1/3,3	3/10	2/6,7
2,0–2,5 балла	8/26,7	3/10	7/23,3	4/13,3
3,0–3,5 балла	11/36,7	3/10	12/40	8/26,7
4,0–4,5 балла	2/6,7	14/46,6	3/10	9/30
5,0 балла	–	8/26,7	2/6,7	4/13,3
Наличие речевых нарушений				
Афазия (сенсомоторная, моторная)	18/60	3/10	15/50	7/23,3
Дизартрия	3/10	–	5/16,7	3/10
Без речевых нарушений	9/30	27/90	10/33,3	20/66,7

Таблица 3. Динамика неврологических симптомов по шкалам

Шкала	Основная группа	Контрольная группа
Шкала NIHSS		
1-е сутки	13,87 ± 0,60	12,34 ± 0,83
10-е сутки	6,45 ± 0,83	10,57 ± 1,04
28-е сутки	5,27 ± 0,86	9,77 ± 0,39
mRs		
1-е сутки	4,00 ± 0,16	3,58 ± 0,70
10-е сутки	1,41 ± 0,24	2,82 ± 0,25
28-е сутки	1,03 ± 0,22	2,57 ± 0,35
VI на 28-е сутки	82,00 ± 4,62	65,17 ± 5,24
MMSE на 28-е сутки	27,17 ± 0,88	21,37 ± 1,35

Сомаксон

Между исследуемыми группами на 28-е сутки заболевания обнаружены также различия в степени функционального восстановления, которое оценивалось с помощью индекса Бартел и составило $82,00 \pm 4,62$ балла в основной группе, $65,17 \pm 5,24$ балла в контрольной группе. При оценке когнитивных функций отмечено их снижение, более выраженное во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ($21,37 \pm 1,35$ балла против $27,17 \pm 0,88$ балла). Вышеописанные различия сохранялись в исследуемых группах на 90-е сутки.

При анализе показателя смертности выявлено, что в контрольной группе 2 человека умерло к 28-м суткам и 1 человек — к 10-м суткам на фоне нарастания отека головного мозга и вторичной компрессии его структур, присоединения пневмонии и пиелонефрита. В основной группе 1 летальный исход наблюдался до истечения 10 суток в результате тромбоэмболии легочной артерии и проникающего инфаркта миокарда.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало безопасность, переносимость и эффективность цитиколина (Сомаксона компании Mili Healthcare, Великобритания) у больных в остром периоде ишемического инсульта. На фоне терапии препаратом отмечался более быстрый частичный или полный регресс общемозговых симптомов, очагового неврологического дефицита, более высокий уровень функционального восстановления, менее выраженное снижение когнитивных функций, что улучшило качество жизни пациентов, увеличило количество больных, способных выполнять повседневные нагрузки, а некоторым позволило вернуться на прежние рабочие места.

Список литературы

1. Центр медичної статистики МОЗ України та ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», 2009.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — Москва, 2001. — С. 34-178.
3. Віничук С.М., Турчина Н.С. До питання лікування гострого мозкового інсульту нейропротекторними засобами // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2009. — № 2 (24). — С. 12-18.
4. Álvarez-Sabín J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // *Stroke*. — 2011. — 42. — S40-S43.
5. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010 // *Stroke*. — 2011. — 42. — S36-S39.
6. Яворская В.А. Нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения // *НМФ*. — 2011. — № 360. — С. 19-20.
7. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem*. — 2002. — Vol. 80. — P. 12-23.
8. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis*. — 2008. — 5 (4). — 167-177.
9. Яворская В.А., Фломин Ю.В., Гребенюк А.В. Цитиколин при остром инсульте: механизм действия, безопасность и эффективность // *Международный неврологический журнал*. — 2011. — № 2 (40). — С. 74-80.
10. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A., Sanchez V., Fekdinand-Jone O., Lesa J.C., Lorenzo P., Secades J.J., Losano R., Davalos A., Castillo J., Lisasoain I. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // *Neurobiol. Dis*. — 2005. — Vol. 18. — P. 336-345.
11. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders // *Chem. Phys. Lipids*. — 2000. — 106 (1). — 1-29.
12. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*. — 2002. — 24 (Suppl. B). — 1-53.
13. Krupinski J., Ferrer I. et al. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARPcleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat // *Neuropharmacology*. — 2002. — 42. — 846-854.
14. Mir C., Clotet J., Aledo R. et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // *J. Mol. Neurosci*. — 2003. — 20 (1). — 53-60.
15. Clark W., Gunion-Rinker L., Lessov N., Hazel K. Citicoline treatment for experimental intracerebral hemorrhage in mice // *Stroke*. — 1998. — 29. — 2136-40.
16. Citicoline. Monograph // *Altern. Med. Rev*. — 2008. — 13 (1). — 50-7.
17. Saver J., Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis // *Stroke*. — 2002. — 33. — 353.
18. Adiphatla R.M., Hatcher J.F. Citidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in Stroke and other CNS Disorders // *Neurochemical Research*. — 2005. — Vol. 30 (1). — P. 15-23.
19. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // *Altern. Med. Rev*. — 2004. — 9 (1). — P. 17-31.

СОМАКСОН

20. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.B., Schäbitz W.R. *Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke* // *Stroke*. — 2006. — 37 (4). — 1129-1136.

21. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. *Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study* // *Stroke*. — 1988. — 19 (2). — 211-216.

22. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. *Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators* // *Ann. Neurol.* — 2000. — 48 (5). — 713-722.

Получено 30.10.12 □

Яворська В.А., Хвисюк В.В., Бондар О.Б., Першина Ю.В.,
Міхаелян Т.Х., Бондар Б.Е.
Кафедра невропатології й нейрохірургії,
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Yavorskaya V.A., Hvisyuk V.V., Bondar O.B., Pershina Yu.V.,
Mihaelyan T.Kh., Bondar B.Ye.
Department of Neurology and Neurosurgery,
of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Kharkiv, Ukraine

НЕЙРОПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ ЦИТИКОЛІНУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Резюме. Стаття присвячена ролі нейропротекторів у гострому періоді ішемічного інсульту. Наведено результати дослідження переносимості, ефективності й безпеки курсової терапії цитиколіном (Сомаксоном) у дозі 2000 мг внутрішньовенно краплинно у хворих на перший у житті ішемічний інсульт у гострому періоді.

Ключові слова: інсульт, нейропротекція, цитиколін (Сомаксон).

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF CITICOLINE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Summary. The article deals with the role of neuroprotective agents in acute ischemic stroke. The findings on tolerability, efficacy and safety of course therapy with citicoline (Somaxon) at a dose of 2000 mg intravenously drip-feed in patients with first ischemic stroke in the acute period.

Key words: stroke, neuroprotection, citicoline (Somaxon).

Сомаксон