

УДК 616.831-005.4-085.275

DOI: 10.22141/2224-0713.5.83.2016.78481

БУРЧИНСКИЙ С.Г.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

## СТРАТЕГИЯ МЕМБРАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ЗАДАЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ

**Резюме.** Статья посвящена вопросам мембранопротекции в комплексной терапии ишемического инсульта. Отмечено, что на фоне значительного количества препаратов антиоксидантов, антигипоксантов, активаторов нейротрофических процессов в настоящее время известен лишь один препарат с направленным, комплексным, мультимодальным мембранопротекторным действием — цитиколин. Благодаря этим свойствам он вошел в число наиболее эффективных представителей данной группы и имеет серьезную мировую доказательную базу. Дана подробная характеристика препарата цитиколина Нейродара производства украинской фармацевтической компании «Амакса».

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, мембранопротекция, нейропротекция, цитиколин.

Сосудистая патология головного мозга не только является сегодня важнейшей проблемой неврологии и клинической медицины в целом, но и тесно связана с социальной сферой всего современного общества. Представляя одну из ведущих форм «болезней цивилизации» (наряду с психосоматикой и неврозами), цереброваскулярная патология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран. В Украине регистрируется около 100–120 тыс. инсультов ежегодно, при этом показатель смертности при данной патологии превышает в 2,5 раза аналогичный показатель в странах Запада и составляет 91,3 случая на 100 тыс. населения, причем ишемический инсульт (ИИ) занимает первое место (44 %) в структуре смертности от цереброваскулярной патологии [7].

В последние годы, благодаря применению современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография, МРТ, КТ) структурно-функциональных особенностей сосудистой системы мозга, биохимических методов и т.д., появились новые данные о патофизиологии острой церебральной ишемии, которые изменили взгляды на стратегию и тактику ведения больных в острой стадии ИИ [3, 6, 16]. Наибольшее влияние оказали концепции ишемической полутени и окна терапевтических возможностей. В свете данных концепций особенно возросла роль неотложных мероприятий (и прежде всего фармакологической коррекции), направленных на воздействие на основные патофизиологические и нейрохимические механизмы ИИ в первые часы его развития.

Здесь следует заметить, что проблема фармакотерапии в острой стадии ИИ сегодня в значительной степени бази-

руется на доказанной целесообразности и эффективности применения стратегии реперфузии с помощью системного тромболиза — метода, обладающего серьезной доказательной базой и рассматривающегося в настоящее время как метод выбора специфической терапии острого ИИ [12].

В то же время второе важнейшее направление в лечении ИИ на острой стадии — нейропротекция — в настоящее время активно обсуждается, критикуется либо поддерживается. Парадокс ситуации заключается в том, что, хотя нейропротекция сегодня является одним из ведущих направлений фармакотерапии в ангионеврологической практике в целом, трудно назвать другую стратегию, вызывающую столько дискуссий, характеризующуюся нередко взаимоисключающими высказываниями, активной полемикой, подкрепляющейся исключительной пестротой клинических аргументов разного уровня доказательности (или бездоказательности). Во многом это связано с тем, что до последнего времени отсутствовали убедительные и неоспоримые доказательства клинической эффективности нейропротекторной фармакотерапии в острой стадии ИИ [4, 12, 30]. В большинстве случаев затруднена оценка эффективности нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения (ХНМК), а также

Адрес для переписки с автором:

Бурчинский С.Г.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» ул. Вышгородская, 67, г. Киев, 04114, Украина

© Бурчинский С.Г., 2016

© «Международный неврологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

в восстановительном периоде ИИ — в силу как сложностей и разночтений в выборе критериев эффективности, так и значительного расхождения в методологии и форматах исследований.

Все это послужило причиной формирования далеко не всегда оправданного пессимизма в оценке возможностей нейропротекторной терапии, прежде всего при ИИ, и даже скептического взгляда на перспективы дальнейших исследований в данном направлении, особенно в сравнении с методами тромболизиса.

Хотя во многих случаях неудачи нейропротекции в клинической практике можно отнести к недостаткам или ошибкам в дизайне исследований [4, 12], следует признать, что одной из ведущих причин недостаточной эффективности данной лечебной стратегии является выбор неадекватного инструмента ее реализации, т.е. конкретного лекарственного средства.

Здесь необходимо подчеркнуть, что в отличие от тромболизиса — стратегии исключительно узконаправленной, мономодальной по своей сути — нейропротекция в ее современном понимании применительно к ангионеврологии представляет собой многогранное мультимодальное воздействие на нейрональные, нейромедиаторные и сосудистые механизмы, лежащие в основе повреждающего действия ишемии на головной мозг [2, 30]. В связи с этим следует заметить, что одной из причин формирования скептического отношения к нейропротекции как раз и послужили ожидания с помощью одного-двух препаратов решить проблему предотвращения развития ишемического каскада в целом и обеспечения одномоментной коррекции неврологической, когнитивной и общемозговой симптоматики [28].

Для успешного применения стратегии нейропротекции при ИИ в первую очередь представляется необходимым:

1) выделение ключевых звеньев ишемического каскада как необходимых мишеней реализации направленного защитного действия;

2) обеспечение с помощью ограниченного числа механизмов действия (недопущение полипрагмазии!) максимальной коррекции клинической симптоматики.

Именно в соответствии с поставленными задачами в рамках нейропротекции сформировалась особая клинико-фармакологическая стратегия — мембранопротекция. Чтобы понять, почему именно данную стратегию сегодня рассматривают как одно из наиболее перспективных направлений нейропротекции в целом [25], следует коснуться роли нарушений структуры и функций нейрональных мембран в патогенезе ишемического поражения мозга.

Нейрональные мембраны, как наружные, так и внутренние — митохондриальные, являются чрезвычайно уязвимыми даже к минимальному дефициту кислорода и развивающейся тканевой гипоксии. Уже на самых ранних этапах ослабления притока крови к мозгу отмечается нарушение активности мембраносвязанного фермента  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы и ослабление биосинтеза одного из основных компонентов мембран — фосфолипидов на фоне повышения активности фосфолипазы разрушающего фермента фосфолипазы A2 [16, 28]. Это приводит к снижению концентрации мембранных фосфолипидов, росту

удельного веса холестерина и повышению микровязкости мембраны, что имеет своим следствием невозможность обеспечивать полноценный ток ионов внутрь и вне клетки [24, 32]. Аналогичные процессы происходят и в митохондриальных мембранах, где фиксируется резкое снижение их основного фосфолипидного компонента — кардиолипина с последующим нарушением энергетической функции митохондрий и углублением явлений энергодифицита нейронов. В дальнейшем за счет активации процессов свободнорадикального окисления происходит дальнейшая деструкция нейрональных мембран, необратимые нарушения ионного гомеостаза и в конечном итоге гибель нейрона [10]. Важную роль в развитии реакций апоптоза, связанных с деструкцией нейрональных мембран, играет также накопление в результате ишемии продуктов нейровоспаления — лейкотриенов, тромбоксанов и др., мишенью патологического влияния которых также являются нейрональные мембраны [3, 18]. В итоге именно повреждение наружных и внутренних нейрональных мембран является ключевым фактором патологического воздействия ишемического каскада, замыкая на себе все основные патофизиологические реакции, запускаемые ишемией, и непосредственно определяя тяжесть нейронального поражения. Поэтому именно мембранопротекция является ведущим компонентом стратегии нейропротекции в целом, и без применения лекарственных средств с направленным мембранопротекторным действием использование, например, антиоксидантов, регуляторов энергетического обмена либо препаратов нейротрофического типа действия не даст должного эффекта и может только послужить дальнейшей дискредитации стратегии нейропротекции в целом.

В то же время на фоне значительного количества популярных в клинике препаратов антиоксидантов, антигипоксантов, активаторов нейротрофических процессов сегодня известен лишь один препарат с направленным, комплексным, мультимодальным мембранопротекторным действием, вошедший в число наиболее эффективных представителей данной группы и, в отличие от подавляющего большинства из них, имеющий серьезную мировую доказательную базу своего применения как в острой стадии ИИ, так и в его восстановительном периоде, а также при различных формах хронической ишемии мозга. Этот препарат — цитиколин. Он хорошо известен и вместе с тем, несмотря на огромное количество посвященных ему публикаций, в значительной степени еще недооценен клиническими неврологами, причем несмотря на свои уникальные механизмы действия и клинико-фармакологические эффекты. Поэтому представляется целесообразным рассмотреть упомянутые эффекты более подробно с акцентом на преимущества стратегии мембранопротекции в целом.

Цитиколин является необычным лекарственным средством уже хотя бы потому, что в организме распадается на две основные составляющие его химической структуры — цитидин и холин, оказывающие непосредственное влияние на ЦНС при проникновении через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). После этого из них ресинтезируется цитиколин-5-дифосфохолин — один из важнейших компонентов биологических реакций в организме, в частности: 1) синтеза фосфолипидов нейрональных мембран; 2) синтеза

ацетилхолина; 3) окисления бетаина — ведущего донатора метильных групп в энергетических реакциях в ЦНС [35]. Поэтому фармакологические эффекты цитиколина можно условно разделить на 3 группы:

- 1) клеточные (мембранопротекторные);
- 2) системные (нейромедиаторные);
- 3) сосудистые (вазопротекторные).

Мембранопротекторные эффекты цитиколина являются ведущими в его фармакологическом спектре и определяются прямым и непрямым действием. Прямое мембранопротекторное действие цитиколина реализуется:

- через активацию биосинтеза фосфатидилхолина;
- поддержание нормальных уровней кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и сфингомилина;
- ослабление активности фосфолипазы A<sub>2</sub>;
- нормализацию активности Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы [1, 14].

Прямые эффекты цитиколина направлены на стабилизацию физико-химических свойств мембраны, обеспечение ее защитных возможностей и нормализацию ионного гомеостаза. В результате достижения этих эффектов реализуется и его не прямое мембраностабилизирующее действие:

- стимуляция синтеза глутатиона и ослабление процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект);
- активация нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз (нормализация процессов тканевого дыхания) [4, 33];
- активация энергетических процессов в нейронах [1, 9].

Перечисленные эффекты связаны с антиоксидантными и биоэнергетическими свойствами цитиколина, что еще раз подтверждает первичность стабилизации свойств нейрональных мембран для успешного развертывания всего комплексного нейропротекторного действия.

Нейромедиаторные и нейропластические эффекты цитиколина, хотя и не связаны непосредственно с реакциями мембраностабилизации, невозможны без достижения последней и, в свою очередь, позволяют воздействовать на другие звенья ишемического каскада и, соответственно, на клиническую симптоматику.

Учитывая наличие молекулы холина в составе цитиколина и дефицит данного предшественника ацетилхолина в условиях ишемии, логично предположить благоприятное воздействие цитиколина на когнитивное функционирование именно за счет активации холинергической системы путем увеличения синтеза ацетилхолина.

В экспериментах на животных разного возраста и разных видов выявлено стимулирующее влияние цитиколина на процессы памяти и обучения, четко коррелирующее с возрастом и сочетающееся с повышением включения CDP-холина в корковые холинергические нейроны [17]. Поскольку именно холинергическая система из всех нейромедиаторов является наиболее уязвимой к действию ишемии, ее активация при остром ИИ способна не только ослаблять последующее развитие когнитивных осложнений, но и оказывать «пробуждающее» действие в острейшем периоде ИИ, уменьшать выраженность общемозговых проявлений и т.д. [13, 15, 22].

Кроме того, было показано положительное влияние цитиколина на еще один ведущий нейромедиатор в ЦНС — дофамин за счет активации фермента его биосинтеза — тирозингидроксилазы [35]. Учитывая, с одной стороны, мембраносвязанную локализацию данного фермента в ЦНС, а с другой — роль дофамина в реализации когнитивных функций [31], можно сделать вывод о еще одном нетрадиционном для нейропротекторов механизме влияния цитиколина на когнитивную сферу, тесно связанном с его мембранопротекторными свойствами.

Наконец, одним из важнейших нейромедиаторных механизмов действия цитиколина следует назвать его антиглутаматергические свойства и способность тормозить развитие феномена эксайтотоксичности. Этот механизм реализуется двумя путями — как через блокаду вызванной ишемией активации выброса глутамата, так и через стимуляцию обратного захвата глутамата [14, 26]. Важно подчеркнуть, что отмеченные эффекты в отношении глутамата непосредственно коррелируют с уменьшением размеров очага ишемии в мозге и повышением уровня АТФ в коре и стриатуме под влиянием цитиколина [15]. При этом важно отметить, что прямое антиглутаматергическое действие присуще очень немногим нейропротекторам в целом, поэтому и в этом отношении цитиколин обладает несомненными преимуществами с точки зрения мульти-модальности фармакологического действия.

Кроме нейромедиаторных, среди системных механизмов действия цитиколина важно выделить наличие нейропластического эффекта, по мнению ряда исследователей ведущего в плане коррекции неврологической симптоматики [15, 27], а именно способности активировать образование новых межнейронных контактов за счет роста дендритов пирамидальных нейронов коры в зоне ишемии [27] — уникального нейропротекторного механизма, характерного именно для цитиколина.

**Вазопротекторные эффекты цитиколина** также необычны и отличаются от таковых у типичных вазотропных средств. Так, цитиколин обладает способностью, помимо нейрогенеза, индуцировать и ангиогенез, а также повышать выживаемость эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга за счет экспрессии специфических белков ERK1/2 и IRS-1 через повышение уровня их фосфорилирования [29], т.е. опять-таки путем своеобразного мембранопротекторного действия, позволяющего развернуться описанной реакции, направленной на повышение реваскуляризации ишемизированной ткани.

Другой эндотелиотропный механизм действия цитиколина связан со способностью повышать количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников через активацию генетических механизмов их биосинтеза [36]. Это может быть важным фактором нейрорепарации при инсульте, связанным с возможностью уменьшения объема поражения мозговой ткани и улучшением исхода заболевания.

В итоге все многообразие и уникальность спектра фармакологических эффектов цитиколина можно сконцентрировать в следующих положениях:

- 1) специфическая мембранотропная активность, направленная на защиту мембран нейронов от патологического воздействия (ишемия, нейродегенерация и т.д.);

2) наличие генно-регуляторного потенциала в отношении биосинтеза важнейших компонентов физиологической защитной системы мозга, т.е. комплексное адаптогенное воздействие;

3) влияние (прямое или опосредованное) на все фундаментальные механизмы развития ишемического каскада;

4) реализация фармакологических эффектов на всех уровнях структурно-функциональной организации головного мозга (молекулярно-генетическом, субклеточном, клеточном, системном).

В результате цитиколин сегодня можно достаточно обоснованно назвать нейропротектором номер один в лечении острого ИИ, чья доказательная база включает сотни публикаций результатов исследований, выполненных в различных форматах. И хотя далеко не все из них позволяют давать адекватные сравнительные оценки, представляет интерес краткий анализ возможностей цитиколина в лечении данной патологии.

В мировой неврологической практике клиническое изучение цитиколина проводится с 1980-х гг. За это время накоплен обширный фактический материал, позволяющий аргументировать применение цитиколина при остром ИИ.

Результатам клинического изучения цитиколина посвящено множество исчерпывающих публикаций [2, 11, 13, 23, 30, 35]. Поэтому здесь имеет смысл лишь кратко резюмировать основные итоги этих исследований.

При анализе проведенных исследований обращает на себя внимание целесообразность назначения данного препарата уже на 1-е сутки и даже в первые часы развития ИИ в дозе 500–2000 мг/сутки (в ряде исследований как наиболее эффективная рекомендуется именно последняя — максимальная доза) [21, 22]. Далее лечение продолжалось на протяжении 14–30 дней. По результатам проведенных исследований, цитиколин по сравнению с плацебо достоверно улучшал общее клиническое состояние, а также такие клинические параметры, как неврологический и моторный дефицит (особенно при гемиплегии), гипертония, способствовал восстановлению двигательных функций и ходьбы, нормализовал ЭЭГ-показатели и результаты нейропсихологических тестов [19, 34], т.е. оказывал комплексное, разностороннее нормализующее воздействие на различные аспекты жизнедеятельности мозга при острой ишемии. Важно подчеркнуть, что выявленные положительные клинические эффекты цитиколина четко коррелируют, по данным МРТ, с уменьшением объема пораженного участка мозга [37]. Кроме того, подчеркивается прямая корреляция эффективности цитиколина со сроками начала терапии: наилучшие результаты достигались при его введении в течение первых часов развития ИИ [5].

Также выявлена корреляция между тяжестью клинического состояния пациентов и эффективностью цитиколина: последняя была более заметной именно при тяжелых формах инсульта [21].

Важным представляется комплексность воздействия цитиколина на все группы симптомов при остром ИИ — общемозговые, очаговые, когнитивные, что подтверждает роль мультимодальности его фармакологических эффектов в результатах клинического применения [20].

Применение цитиколина способствовало снижению

показателей смертности и инвалидизации при длительном наблюдении [33], что может служить обоснованием долгосрочной эффективности данного препарата, нечастой среди других средств нейропротекторного типа действия.

Наконец, в упомянутых исследованиях была продемонстрирована высокая степень безопасности при лечении цитиколином: спектр побочных эффектов при его введении практически не отличался от плацебо [21, 33, 35].

Также важны в этой связи полученные данные о потенцировании цитиколином действия других препаратов, применяемых при данной патологии, в частности тромболитиков, антиагрегантов и нейротрофических средств [34], что еще больше повышает ценность цитиколина в ангионеврологии, где полипрагмазия является практически неизбежной в рамках комбинированной терапии.

Здесь следует подробнее остановиться на результатах одного из последних крупнейших мультицентровых исследований цитиколина при ИИ средней и тяжелой степени — ICTUS [8, 23]. Дизайн исследования, включавшего 2298 пациентов из различных европейских ангионеврологических центров, предусматривал рандомизацию в соотношении 1 : 1 на группы с назначением цитиколина или плацебо в течение 24 часов после начала развития ИИ в дозе 1000 мг в/в каждые 12 часов в течение первых 3 дней, а затем переход на пероральный прием по 2 таблетки по 500 мг каждые 12 часов на протяжении 6 недель. Конечными точками служили параметры глобального восстановления через 90 дней с учетом благоприятных результатов по отдельным шкалам (тяжести инсульта, Бартел, Рэнкина), а также частота развития побочных эффектов.

Касаясь результатов этого исследования, давно ожидаемых в мировой неврологии, следует сразу же подчеркнуть, что при обобщенном анализе полученных данных не выявлено достоверного преимущества цитиколина перед плацебо. В то же время достаточно благоприятные и достоверные результаты получены в отдельных подгруппах пациентов — у лиц старше 70 лет, а также с ИИ умеренной степени тяжести. При объединении результатов ICTUS с данными других мультицентровых плацебо-контролируемых исследований доказано достоверное уменьшение степени инвалидизации у больных ИИ при лечении цитиколином. Также в рамках ICTUS была подтверждена высокая безопасность применения цитиколина.

В качестве возможного фактора размывания положительных эффектов цитиколина при глобальном анализе результатов ICTUS обращает на себя внимание включение в него пациентов с тяжелыми, крупными, необратимыми ишемическими поражениями, т.е. в принципе малокурабельных с точки зрения фармакотерапии. По мнению авторов исследования, это могло оказать значимое влияние на его результаты [23].

В целом на сегодняшний день цитиколин остается одним из наиболее обоснованных, перспективных и в то же время интенсивно изучающихся инструментов нейропротекторной терапии при остром ИИ, чья доказательная база существенно превышает другие препараты аналогичного типа действия. Полученные на сегодняшний день результаты свидетельствуют о значимости стратегии

мембранопротекции в рамках острой ишемии мозга и о необходимости дальнейшего изучения механизмов повреждения нейрональных мембран при ИИ как важнейшей мишени направленного фармакологического воздействия в ангионеврологии. Именно цитиколин — единственный на сегодняшний день специфический мембранопротектор — может способствовать реабилитации нейропротекции как незаменимого компонента лечения ИИ.

Разумеется, применение цитиколина не является панацеей, способной решить все проблемы нейропротекции. В этом отношении представляется перспективным подробное клиническое изучение комбинаций цитиколина с другими нейропротекторами, обладающими отличными от цитиколина механизмами действия, — холина альфосцератом, препаратами янтарной кислоты, мельдонием и др. Комбинированная нейропротекторная терапия с точки зрения клинической фармакологии, безусловно, обладает преимуществами перед монотерапией в плане эффективности лечения. В то же время вопросы безопасности при применении упомянутой стратегии заслуживают отдельного внимания и специального исследования.

Учитывая изобилие препаратов цитиколина на фармацевтическом рынке Украины, актуальной представляется проблема выбора. Важнейшими критериями в данном случае следует считать:

1) полное соответствие европейским стандартам качества, гарантирующим эффективность и безопасность препарата;

2) наличие различных лекарственных и дозовых форм, позволяющих обеспечить проведение различных режимов и схем терапии в зависимости от клинической формы ИИ и тяжести состояния пациента, а также преемственность лечения;

3) максимальное удобство применения для врача и пациента, т.е. поддержание оптимального комплайенса;

4) экономическую доступность.

В нашей клинической практике мы используем препарат Нейродар, представленный компанией «Амакса», Украина (Амаха Pharma), как полностью соответствующий вышеуказанным требованиям; выпускаемый как в парентеральной (500 или 1000 мг цитиколина в виде цитиколина натрия в 1 ампуле 4 мл), так и в пероральной (таблетки 500 мг цитиколина в виде цитиколина натрия) форме. Подобное разнообразие дозовых и лекарственных форм позволяет максимально индивидуализировать лечение в зависимости от тяжести состояния пациента, сроков начала терапии, сопутствующей патологии и назначенных ранее лекарственных средств, а также обеспечить оптимальные условия переключения с парентерального на пероральный режим приема в процессе терапии.

Дозовый режим при назначении препарата Нейродар при остром ИИ не представляет сложностей и составляет на протяжении первых 2 недель 500–1000 мг 2 раза в сутки в/в с последующим переключением на в/м путь введения и далее, в зависимости от динамики патологического процесса и состояния пациента, на пероральный путь приема. Важно подчеркнуть, что у лиц пожилого и старческого возраста, составляющих основной контингент пациентов с ИИ, коррекция дозы цитиколина не требуется.

В итоге цитиколин (Нейродар) остается в арсенале наиболее востребованных лекарственных средств при ИИ. Дальнейшее расширение сферы применения данного препарата в отечественной неврологической практике может способствовать оптимизации фармакотерапии и реабилитации при одной из наиболее актуальных форм патологии в современной медицине.

## Список литературы

1. Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // *Укр. неврол. журн.* — 2007. — № 3. — С. 65-70.
2. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия // *Therapia.* — 2008. — № 2. — С. 53-56.
3. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — К.: Комполис, 2003. — 120 с.
4. Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы // *Therapia.* — 2007. — № 2. — С. 47-51.
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Бараташвили В.Л. и др. Результаты применения цитиколина (Цераксона) у больных с острым ишемическим инсультом // *Міжнар. неврол. журн.* — 2012. — № 1. — С. 64-68.
6. Мищенко Т.С. Лечение и вторичная профилактика ишемического инсульта // *Журн. практ. лікаря.* — 2005. — № 2. — С. 8-17.
7. Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // *НейроNews.* — 2008. — № 3. — С. 76-78.
8. Парфенов В.А. Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS // *Неврол. Нейропсихиат. Нейросомат.* — 2012. — № 4. — С. 71-76.
9. Румянцев С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // *Журн. неврол. психиат.* — 2009. — Т. 109, № 3. — С. 64-68.
10. Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н. и др. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга // *Журн. неврол. психиат.* — 2016. — Т. 116, № 1. — С. 104-112.
11. Фломин Ю.В. Последние достижения и новые направления защиты и восстановления мозга после ишемического инсульта: в центре внимания множественные эффекты цитиколина // *Міжнар. неврол. журн.* — 2011. — № 5. — С. 145-153.
12. Яворская В.А., Фломин Ю.В. Primum Non Nocere: о чем нужно помнить, назначая лечение при остром ишемическом инсульте // *Инсульт. Антологія питания.* — 2011. — Вып. 1. — С. 18-25.
13. Яворская В.А., Фломин Ю.В., Гребенюк А.В. Цитиколин при остром инсульте: механизмы действия, безопасность и эффективность // *Міжнар. неврол. журн.* — 2011. — № 2. — С. 98-104.
14. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem.* — 2002. — V. 80. — P. 12-23.
15. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // *Neurochem. Res.* — 2005. — V. 30. — P. 15-23.
16. Alonso de Lecinana M., Diez-Tejedor E., Gutierrez M. et al. New goals in ischemic stroke therapy: the experimental approach — harmonizing science with practice // *Cerebrovasc. Dis.* — 2005. — V. 20, suppl. 2. — P. 159-168.
17. Bruhwyler J., Liegeois J.F., Geczy J. Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in

the dog // *Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat.* — 1998. — V. 22. — P. 115-128.

18. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // *Neurochem. Res.* — 2004. — V. 29. — P. 1943-1949.

19. Chinchilla A., Lopez-Ibor J.J., Vega M. et al. CDP-collina en la evolucion de las funciones mentales en el sindrome de abstinencia alcoholica // *Psiquiat. Biol.* — 1995. — V. 2. — P. 171-175.

20. Cho H.J., Kim V.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance in 4191 cases // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2009. — V. 31. — P. 171-176.

21. Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2009. — V. 10. — P. 839-846.

22. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke.* — 2002. — V. 33. — P. 2850-2857.

23. Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *Lancet.* — 2012. — V. 380. — P. 349-357.

24. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders // *Chem. Phys. Lipids.* — 2000. — V. 106. — P. 1-29.

25. Gleenwill A. Membrane fluidity as a target of pharmacological intervention in neurological diseases // *Ann. Rev. Neurobiol. Neurotoxicol.* — 2011. — V. 11. — P. 63-80.

26. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // *Neurobiol. Dis.* — 2005. — V. 18. — P. 336-345.

27. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов

после інсульту // *Міжнар. неврол. журн.* — 2009. — № 1. — С. 9-17.

28. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // *J. Neural Transm.* — 2000. — V. 107. — P. 1027-1063.

29. Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 // *Vascular Cell.* — 2012. — V. 4. — P. 20-26.

30. Labiche L.A., Grotta J.C., Clinical trials for cytoprotection in stroke // *Neuro Rx.* — 2004. — V. 1. — P. 46-70.

31. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // *Amer. J. Psychiat.* — 2001. — V. 158. — P. 1517-1519.

32. Onishchenko L.S., Gaikova O.N., Yanishevskii S.N. Changes at the focus of experimental ischemic stroke treated with neuroprotective agents // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2008. — V. 38. — P. 49-54.

33. Saver J.L. Citicoline: update on promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* — 2008. — V. 5. — P. 167-177.

34. Schabitz W.R., Li F., Irie K. et al. Synergistic effects of a combination of low-doses basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia // *Stroke.* — 1999. — V. 30. — P. 427-432.

35. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2002. — V. 24, suppl. B. — P. 1-53.

36. Sobrino T., Hurtado O., Moro M.A. et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome // *Stroke.* — 2007. — V. 38. — P. 2759-2764.

37. Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Ann. Neurol.* — 2000. — V. 48. — P. 713-722.

Получено 19.08.16 ■

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

## СТРАТЕГІЯ МЕМБРАНОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ: ЗАВДАННЯ І МОЖЛИВОСТІ

**Резюме.** Статтю присвячено питанням мембранопroteкції в комплексній терапії ішемічного інсульту. Відзначено, що на фоні значної кількості препаратів антиоксидантів, антигіпоксантів, активаторів нейротрофічних процесів на даний час відомий лише один препарат зі спрямованою, комплексною, мультимодальною мембранопroteкторною дією — цитиколін. Завдяки цим власти-

востям він увійшов до числа найбільш ефективних представників даної групи і має серйозну світову доказову базу. Дана детальна характеристика препарату цитиколіну Нейродару виробництва української фармацевтичної компанії «Амакса».

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, мембранопroteкція, нейропroteкція, цитиколін.

Burchynskyi S.H.

State Institution «Institute of Gerontology named after D.F. Chebotariov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## STRATEGY OF MEMBRANE PROTECTION IN ISCHEMIC STROKE: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

**Summary.** The article deals with the questions of membrane protection in the comprehensive treatment of ischemic stroke. It was noted that against the background of a significant amount of antioxidants, antihypoxants, activators of neurotrophic processes, currently there is known only one preparation with the directed, integrated, multimodal membrane protective action — citicoline. Thanks to these properties,

it became one of the most effective members of this group and has a strong global evidence base. There is presented a detailed description of citicoline preparation Neurodar manufactured by Ukrainian pharmaceutical company Amaxa.

**Key words:** ischemic stroke, membrane protection, neuroprotection, citicoline.