

УДК: 616. 831-005. 4-036. 11-085

С. М. Вінчук<sup>1</sup>, В. О. Мохнач<sup>1</sup>, М. М. Прокопів<sup>1</sup>, О. А. Пустова<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)<sup>2</sup> Луганський державний медичний університет (м. Луганськ)

## СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ НЕЙРОНАЛЬНОГО ЗАХИСТУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Патофізіологія гострого ішемічного інсульту визначається багатьма чинниками. Серед них виділяють два найважливіших процеси, що розгортаються послідовно: а) дефіцит локального мозкового та енергетичних ресурсів (кисню, глюкози) і формування локальної церебральної ішемії [13]; б) розвиток патобіохімічних і молекулярних реакцій, зумовлених ішемічним і запальним каскадом [12, 39, 49]. У низці патофізіологічних післяішемічних процесів від оклюзії церебральної артерії до необоротного ураження нейронів існує декілька ланок прикладання для терапевтичного впливу. Тому розробка ефективних медикаментозних засобів, спрямованих на переривання відстрочених процесів загибелі нейронів, привертає все більшу увагу неврологів і фахівців інших спеціальностей.

Безумовно, для відновлення перфузії та функціонування нейронів ішемізованої тканини мозку найуспішнішим способом є тромболізис з використанням рекомбінованого тканинного активатора плазміногену (rt-PA) [34]. Проте його проведення обмежено вузькими рамками 3-годинного терапевтичного вікна, необхідності надійної верифікації тромботичного характеру інсульту, жорсткими протипоказаннями до застосування, підвищеним ризиком геморагічних ускладнень. До того ж є повідомлення, що rt-PA, крім лікувальної (тромболітичної) дії, справляє нейротоксичні побічні ефекти [47]. Тому існує нагальна потреба впровадження ефективного й безпечного лікування, спрямованого на попередження необоротного ураження нейронів, захисту їх від ішемічного ураження.

Другий також основний шлях терапії гострого ішемічного інсульту — *медикаментозна нейропротекція* (цитопротекція), тобто захист нейронів від ушкоджувальної дії ішемічного каскаду, запобігання механізмам нейрональної «смерті» на клітинному та молекулярному рівнях або корекція наслідків ішемії [25]. Проте тривалий пошук ефективних нейропротекторів не забезпечив однозначних позитивних результатів у клінічних випробуваннях (EUSI-Recommendations for Stroke Management) [28]. Тому питання щодо доцільності їх застосування в разі розвитку гострого ішемічного інсульту є предметом жвавої дискусії. Приводом до цього були такі факти. По-перше, у проведених за останнє десятиліття численних випробуваннях великої кількості препаратів нейропротекторної дії встановлена ефективність більшості з них лише в експерименті на тваринах, натомість у клінічних випробуваннях II або III фази виявили виражені неприйнятні побічні дії або неефективність [11, 33, 38]. По-друге, аналіз неефективності більшості застосованих нейропротекторних засобів свідчить, що екстраполяція результатів з експериментальних тварин з моделями закупорки середньої мозкової артерії на неоднорідну популяцію пацієнтів, які пережили мозковий інсульт, не є коректною і виправданою [26].

Як би то не було, помилково було б ставити під сумнів значення і корисність медикаментозної нейропротекції для терапії у людей. Результати клінічних спостережень

свідчать, що своєчасне призначення нейропротекторних засобів у комплексній терапії ішемічного інсульту зменшує вираженість неврологічного дефіциту та поліпшує функціональний вихід інсульту [2].

Основною мішенню атаки для застосування нейрозахисних стратегій є ішемічна напівтінь. Саме функціонування нервових клітин ішемічної мембрани необхідно зберегти, щоб зменшити наслідки інсульту. Звичайно, нейрозахист ішемізованої тканини мозку ефективніше досягається, якщо він спрямований на блокаду основних механізмів розвитку загибелі нейронів, а також у разі ранніх строків призначення нейропротекторних засобів. Результати доклінічних досліджень показали, що ефективність всіх нейропротекторних препаратів знижується або вони взагалі неефективні в разі застосування пізніше, ніж 4 год після розвитку ішемії [27]. Звичайно, для підтримки і стимуляції процесів відновлення неврологічних функцій лікування нейропротекторами гострої церебральної ішемії необхідно проводити тривало (місяці, роки).

Для визначення доцільності призначення засобів нейропротекторної терапії важливе значення мають методи нейровізуалізації, зокрема дифузійно-перфузійні МРТ-дослідження, за допомогою яких можна верифікувати наявність потенційно-відновної ділянки ішемічної мембрани, що може сприймати застосований нейропротекторний препарат. Неважко передбачити, що методи нейровізуалізації мають відігравати важливу роль у клінічних випробуваннях ефективності окремих нейропротекторів у терапії ішемічного інсульту.

З-поміж існуючих лікарських засобів із заявленою нейропротекторною активністю найбільшу кількість рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань III фази пройшов цитиколін [7, 17, 19, 21, 32, 43, 48]. Із препаратів цитиколіну в Україні в 2006 р. зареєстрований Цераксон, міжнародна непатентована назва його ЦДФ-холін, (цитидин 5'-дифосфохолін) виробництва компанії «Ferrer International» (Іспанія), презентований компанією «Nycomed» (Австрія).

Цераксон (цитиколін) належить до групи біомолекул живих систем — нуклеотидів і відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі [19, 44]. Основними складовими компонентами цитиколіну є природні метаболіти холін і цитидин. Тому препарат не належить до чужорідних хімічних сполук — ксенобіотиків, як більшість лікарських засобів, і практично не має побічних ефектів [7]. У 1983 р. було опубліковано біля 22 наукових праць, у яких описані фізико-хімічні властивості, фармакокінетика і біодоступність ЦДФ-холіну [10].

Ендогенний ЦДФ-холін синтезується в організмі, він є необхідною проміжною сполукою в метаболічному циклі біосинтезу медіатора ацетилхоліну і фосфатиділхоліну (ФХ), одного із важливих структурних компонентів мембран нейронів мозку, який у разі ішемії розпадається з утворенням вільних жирних кислот і високотоксичних вільних радикалів [8, 22]. Коли ж цю сполуку вводять ззовні, її називають цитиколіном.

Екзогенний цитиколін у формі натрієвої солі (цитидін 5'-дифосфохолін натрію — аналог ендogenous цитиколіну) добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, гідролізується в тонкому кишечнику і в печінці до його складових — холіну та цитидину. В подальшому ці компоненти попадають у системний кровотік, проникають у головний мозок через ГЕБ, не пошкоджуючи його, де відбувається ресинтез цитиколіну з холіну та цитидину. Ресинтезований у мозку цитиколін активує біосинтез фосфатиділхоліну і попереджує його катаболізм із нейрональних мембран [7, 40]. Препарат легко розчиняється у воді, крові, в міжклітинній і внутрішньоклітинній рідині, що забезпечує швидку доставку його в уражені ділянки мозку. Біологічна доступність цитиколіну наближається до 100 відсотків у разі перорального прийому та при парентеральному введенні. Препарат повільно виводиться із організму, що підтверджує його участь у процесах клітинного метаболізму [23].

Фармакологічні ефекти цитиколіну, що визначають його нейропротекторні властивості, завдяки чому запобігають розвитку необоротних змін нейронів у разі ішемії, забезпечуються такими механізмами:

- зменшення надлишкового вивільнення з аксональних терміналей ексайтотоксинів, стимуляція зворотного внутрішньоклітинного захвату нейромедіаторних амінокислот, що попереджує розвиток феномену ексайтотоксичності та викликану нею ексайтотоксичну загибель клітин і відповідно знижує активність NMDA-, AMDA-рецепторів [29];

- гальмування зумовлених ішемією процесів руйнування мембран нейронів завдяки безпосередньому впливу на активацію провідного ферменту катаболізму фосфоліпідів — фосфоліпази А2, відновлення структури, цілісності та пластичності зовнішніх цитоплазматичних нейрональних мембран за рахунок стимуляції біосинтезу фосфатиділхоліну (лецитину) та інтегрування його в мембрану уражених клітин [5, 41];

- участь у біосинтезі сфінголіпідів, що зумовлює відновлення зниженого ішемією рівня сфінгомеліну — ще одного фосфоліпідного компонента мембрани нейронів, а також кардіоліпіну — фосфоліпідного елемента внутрішньої мітохондріальної мембрани [5];

- усунення мітохондріальної дисфункції, стимуляція енергосинтезуючої функції мітохондрій, активація енергетичних процесів у нейронах, нормалізація процесів тканинного дихання і, таким чином, підвищення витривалості тканини мозку до гіпоксії/ішемії [9, 41, 45];

- відновлення активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$ , рівня АТФ і нормалізація йонного гомеостазу [5, 24, 31];

- гальмування зумовленого ішемією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), нейтралізація вільних радикалів і малондіальдегіду (МДА), пригнічення вивільнення із мембранних фосфоліпідів вільних жирних кислот, включаючи арахідонову, яка є субстратом для фосфоліпази А2, а продукти перетворення її під впливом циклооксигенази є важливим джерелом продукції активних форм кисню (АФК) [6, 30, 40, 49];

- активація ендogenous антиоксидантної (АО) системи захисту клітин: стимуляція синтезу глутатіона — неферментного фактора внутрішньоклітинного АО-захисту, стимуляція активності глутатіонредуктази, зниження рівня окисної форми глутатіона, який є показником редокс-потенціалу глутатіона [5, 7];

- активація антиагрегантних властивостей тромбоцитів — важливого компонента розвитку ішемічного ураження тканини головного мозку [36];

- стимуляція холінергічних процесів у головному мозку, відновлення уражених холінергічних нейронів за рахунок інтенсифікації продукції ацетилхоліну, що зумовлює поліпшення рухової функції [5, 23];

- гальмування і попередження «смерті» клітин шляхом пригнічення експресії білків, відповідальних за розвиток апоптозу, зменшення надлишкового вивільнення глутамату з аксональних терміналей, впливу на систему глутатіона і за рахунок пригнічення активності каспази-3 у клітинах [14, 32, 37].

Таким чином, спектр фармакологічної дії Цераксону (цитиколіну), що визначає його нейропротекторні властивості, досить широкий і забезпечується *нейромедіаторними, нейрометаболічними, нейротрофічними* механізмами нейронального захисту на клітинному і молекулярному рівнях. Усі ці ефекти сприяють активації енергетичних процесів у нейронах. Препарат ефективно впливає на ранні етапи ішемічного каскаду, а також коригує його віддалені наслідки, зумовлює блокаду провідних механізмів необоротного ураження нейронів, що формують стійкий неврологічний дефіцит.

Починаючи з 1990 р. проводяться клінічні дослідження ефективності застосування ЦДФ-холіну в лікуванні гострого ішемічного інсульту. Серед чималої кількості (понад 13) клінічних випробувань фази II і III цитиколіну минулих двох десятиліть у літературі детально аналізуються дослідження, проведені в США, Європі та Японії [5].

В Американських випробуваннях використовували пероральний шлях введення цитиколіну для лікування гострого ішемічного інсульту. Були проведені II і III фази випробувань для оцінки терапевтичної ефективності препарату в 3-х дозуваннях 500, 1000 і 2000 мг/добу в порівнянні з плацебо. Результати першого рандомізованого дослідження засвідчили, що лікування 259 пацієнтів цитиколіном у дозі 500 і 2000 мг/добу через 12 тиж значно поліпшувало неврологічні функції (за шкалою NIHSS), функціональний (за індексом Бартел — ІБ) і глобальний (за модифікованою шкалою Ренкіна — *mRS*) статус, а також когнітивні функції (за шкалою MMSE) у порівнянні з плацебо [16].

Наступне друге дослідження рандомізувало 394 хворих з гострим ішемічним інсультом, які отримували цитиколін дозою 500 мг/добу щоденно в межах перших 24 год після розвитку захворювання протягом 6 тиж. Детальний аналіз результатів випробування показав, що в підгрупі пацієнтів зі середньоважким і важким перебігом інсульту з вихідними показниками неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS  $\geq 8$  балів на 12 тиж спостерігалось значне відновлення функціонального стану пацієнтів (ІБ  $\geq 95$ ) у порівнянні з плацебо: повне відновлення в підгрупі цитиколіну — у 33,0 %, у підгрупі плацебо — у 21 % ( $p = 0,05$ ). Водночас у пацієнтів з параметрами NIHSS  $< 8$  балів не спостерігалось чіткої різниці (цитиколін — 89 %, плацебо — 77 %;  $p > 0,1$ ) [17].

Ще одне дослідження було проведено для підтвердження ефективності впливу високої дози цитиколіну (2000 мг/добу) на неврологічний статус і функціональні результати у пацієнтів зі середньоважким і важким гострим ішемічним інсультом і вихідним неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS  $> 7$  балів [18]. Під час аналізу результатів не було виявлено значної різниці в значеннях первинної кінцевої точки ( $\geq 7$  пунктів поліпшення за шкалою NIHSS). Проте детальний приципально вибраний аналіз таких показників як *mRS* виявив потенційну користь застосування цитиколіну. До того ж методами нейровізуалізації було показано, що терапія

з використанням цитиколіну в деяких хворих зменшує об'єм інфарктного ураження [51]. У всіх Американських випробуваннях безпечність використання препарату була подібною до безпечності застосування плацебо.

Недавно проведений мета-аналіз 7 великих клінічних досліджень, що ґрунтується на оцінці 1652 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом і фоновим неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS  $\geq 8$  балів, підтвердив ефективність перорального прийому цитиколіну в дозах 500, 1000, 2000 мг/добу протягом 6 тиж з відновленням неврологічних функцій через 3 міс після початку терапії, який достовірно поліпшував вихід інсульту порівняно з плацебо. Добре відновлення неврологічних функцій протягом 3-х міс лікування (загальний бал за шкалою NIHSS  $\leq 1$ , mRS  $\leq 1$ , ІБ  $\geq 95$ ) було досягнуто в 25,2 % пацієнтів, що лікувались цитиколіном, порівняно з 20,2 % — у групі плацебо. Найефективнішою виявилася доза препарату 2000 мг/добу, вона підвищувала статистичні шанси сприятливішого виходу інсульту [21]. Лікування ішемічного інсульту цитиколіном зменшувало частоту інвалідності пацієнтів і показник смертності при довготривалому спостереженні на 10—12 % [43].

Узагальнюючи результати наведених досліджень, A. Davalos et al. (2002) зазначають, що цитиколін — це єдиний із відомих нейропротекторів, який виявив певні позитивні результати у всіх рандомізованих подвійно сліпих мультицентрових дослідженнях і продемонстрував ефективність у заздалегідь визначених первинних кінцевих точках мета-аналізу. На відміну від багатьох інших препаратів, які виявилися неефективними в лікуванні інсульту протягом перших 6 год [35], цитиколін довів свою ефективність при застосуванні його в межах 24 год після появи перших симптомів інсульту. До того ж профіль його безпечності забезпечує сприятливе співвідношення користь/ризик. Водночас у літературі зазначається, що пероральний прийом — не самий підходящий шлях для введення препарату [7].

В Європейських клінічних дослідженнях було показано, що внутрішньовенне введення цитиколіну в різних дозуваннях і при різній тривалості лікування гострого ішемічного інсульту суттєво поліпшувало відновлення рухової функції (особливо в разі геміплегії), сприяло нормалізації ЕЕГ-параметрів, когнітивних функцій [5, 15, 42, 45]. У раніше опублікованій роботі [20] застосовувалися внутрішньовенні інфузії цитиколіну дозою 1000 мг/добу в перші 48 год після розвитку інсульту і в подальшому протягом 30 дів лікування у 71 % пацієнтів спостерігалася суттєве поліпшення неврологічного статусу, в групі плацебо — у 31 %.

У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Японії, яке включало 272 пацієнти з гострим ішемічним інсультом, показано, що внутрішньовенне введення цитиколіну в дозі 1000 мг/добу протягом 14 дів сприяло позитивному поліпшенню свідомості у 51 % пацієнтів, у контрольній групі — у 39 %. Водночас у 56 % обстежених покращувалися неврологічні функції, в групі плацебо — у 26 % пацієнтів [48].

У нещодавно опублікованій іспанськими авторами роботі [46] повідомляється про безпечність і позитивні тенденції щодо ефективності цитиколіну в лікуванні хворих з інтрацеребральною геморагією. Проте ці дані потребують підтвердження великими клінічними випробуваннями. Детально аналізуються також сучасні можливості нейронального захисту з використанням цитиколіну не тільки після розвитку гострого порушення

мозкового кровообігу, а й при лікуванні пацієнтів з травматичними ураженнями головного мозку, хвороб Альцгеймера, Паркінсона тощо [1, 3, 4, 19].

Тепер у країнах Європи проводиться мультицентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ICTUS (International Citicoline Trial on acUte Stroke), яке передбачає аналіз ефективності застосування цитиколіну в лікуванні 2600 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Аналіз результатів буде проведений з урахуванням вихідної кількості балів за шкалою NIHSS, часу початку лікування, локалізації інсульту та віку хворих.

За тривалий період використання цитиколіну в клінічній практиці змінювались спосіб його введення, різними були критерії відбору хворих, яким призначався препарат, важкість інсульту, тривалість спостереження, методологія оцінки результатів. Впровадженням Цераксону в клінічну практику лікувальних закладів України як лікарського засобу нейропротекторного ряду потребує подальшого поглибленого дослідження та оцінки ефективності.

У своєму дослідженні ми поставили за мету оцінити ефективність внутрішньовенного застосування Цераксону за окремими шкалами (NIHSS, індекс Бартел, модифікована шкала Ренкіна), визначити вплив препарату на загальний показник відновлення неврологічних функцій у хворих, виражений комбінацією показників цих шкал у пацієнтів із середньоважким і важким гострим ішемічним інсультом.

Проведене комплексне клініко-неврологічне і лабораторне обстеження 70 хворих (44 чоловіки та 26 жінок) з гострим ішемічним інсультом, віком від 46 до 76 років (в середньому —  $62,8 \pm 0,8$  року). Діагноз гострого ішемічного інсульту (ГІІ) встановлювали за даними неврологічної клініки, а також магнітно-резонансної (МРТ) та спіральної комп'ютерної (СКТ) томографії. Функціональний стан магістральних артерій голови досліджували методами ультразвукової (УЗДГ) та транскраніальної (ТКДГ) доплерографії на апараті Multigon 500M (США).

Основною причиною мозкового інсульту у 51 пацієнта була артеріальна гіпертензія в поєднанні з атеросклерозом судин або цукровим діабетом, у 19 — атеросклероз судин. Залежно від застосованої терапії хворих розподілили на дві групи. До 1-ї групи увійшли 27 пацієнтів віком від 48 до 75 років (середній вік —  $61,5 \pm 1,3$  року); до 2-ї контрольної групи — 43 пацієнти віком від 46 до 76 років (середній вік —  $62,6 \pm 1,1$  року).

**Критерії включення** пацієнтів до груп клінічного дослідження: вік  $> 18$  років; рандомізація в межах 24 год після розвитку інсульту; наявність осередкових симптомів, характерних для гострого ішемічного інсульту; дані нейровізуалізації підтверджували діагноз гострого ішемічного інсульту; вихідний рівень неврологічного дефіциту  $\geq 8$  і  $< 22$  бали за шкалою NIHSS (до того ж не менше 2 градацій із загальної суми балів були отримані за рахунок параметрів 5 і 6 пунктів шкали; значення показника за модифікованою шкалою Ренкіна безпосередньо перед інсультом складало  $\leq 1$  бала).

**Критерії виключення:** наявність за даними нейровізуалізації лакунарного інсульту, інфаркту мозочка, субарахноїдального, внутрішньомозкового і/або внутрішньошлуночкового крововиливу; вихідний рівень неврологічного дефіциту  $< 8$  і  $> 22$  балів за шкалою NIHSS; хворі у стані коми, із супутнім гострим інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, декомпенсованою серцевою недостатністю; з припущенням наявності пухлини головного мозку.

Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на час госпіталізації, на 7-му, 14-ту, 21-шу добу захворювання за шкалою NIHSS. Цю шкалу використовували також для оцінки динаміки регресу неврологічного дефіциту у хворих після лікування. Рівень повсякденної життєвої активності (функціональний статус) оцінювали за індексом Бартел (ІБ), глобальний статус — за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР).

Досліджували стандартні лабораторні тести: клінічний аналіз крові, рівень глюкози в цільній крові, фібрин, фібриноген, протромбіновий індекс (ПТІ).

Лікування пацієнтів проводили за такою схемою. Пацієнтам 1-ї групи призначали Цераксон: 1—5 доба — 1000 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу; 6—10 доба — 500 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу; 11—15 доба — 500 мг внутрішньом'язово двічі на добу; 16—45 доба — по 200 мг перорально тричі на добу. Препарат застосовували в поєднанні з традиційною терапією: пентоксифілін 5 мл в 100 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно протягом 7—10 діб; гепарин у малих дозах підшкірно в біляпупкову ділянку живота або ацетилсаліцилова кислота — 320 мг перорально в перші 2 доби, а потім по 100 мг/добу; протинабрюкова терапія — манітол, L-лізину есцинат внутрішньовенно краплинно; гіпотензивні засоби (за необхідністю); ноотропні засоби не призначали. Пацієнти 2-ї контрольної групи отримували лише традиційну терапію. Курс стаціонарного лікування тривав 3 тиж. У подальшому хворі 1-ї групи продовжували прийом Цераксону перорально в амбулаторних умовах, а також антиагреганти, гіпотензивні засоби (всі пацієнти). Контроль за станом хворих здійснювали в умовах стаціонару щоденно, в амбулаторних умовах — на 30-й і 90-й день спостереження.

Терапевтичну ефективність Цераксону оцінювали на 21-й день лікування за обсягом відновлення неврологічних функцій у балах за шкалами NIHSS і МШР:

*висока ефективність* — регрес неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS > 4 балів, відновлення життєдіяльності за МШР > 1 бала;

*помірна ефективність* — зменшення неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 4 бали, відновлення життєдіяльності за МШР на 1 бала;

*відсутність ефекту* — зменшення неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS < 4 балів і відсутність динаміки за МШР.

Для оцінки повного відновлення неврологічних функцій через 3 міс комбінували показники шкал: NIHSS ≤ 1 бал; ІБ ≥ 95 балів; МШР ≤ 1 бала. Статистична обробка матеріалу включала використання двовибіркового критерію Стюдента.

У більшості хворих 1-ї клінічної групи (у 22) виявляли півкульний ішемічний інсульт: у 15 — вогнище ураження локалізувалось у басейні лівої середньої мозкової артерії, у 7 — правої середньої мозкової артерії. У 5 пацієнтів виявляли нелакунарний інфаркт у вертебрально-базиллярному басейні (ВББ). Серед обстежених 2-ї контрольної групи у 34 вогнище ішемії локалізувалось у каротидному басейні, в 9 — у ВББ. Це були пацієнти з однаковою тривалістю часу від перших проявів інсульту до початку терапії. За патогенетичними механізмами розвитку ішемічних інсультів були таких типів: атеротромботичний ( $n = 14$ ), кардіоемболічний ( $n = 8$ ), не з'ясовано механізм розвитку інсульту — у 5 пацієнтів;

у групі контролю: атеротромботичний ( $n = 21$ ), кардіоемболічний ( $n = 14$ ), не з'ясовано — у 8 пацієнтів.

Вихідний рівень порушення неврологічних функцій у хворих 1-ї групи в середньому дорівнював за шкалою NIHSS  $11,6 \pm 0,45$  бала: у 19 пацієнтів розлади були середньої важкості ( $10,2 \pm 0,25$  бала), у 8 — важкими ( $15,2 \pm 0,62$  бала). У хворих 2-ї групи середній бал неврологічного дефіциту складав —  $12,2 \pm 0,36$  бала: у 30 пацієнтів — був середньої важкості ( $10,6 \pm 0,27$  бала), у 13 — важким ( $14,4 \pm 0,51$  бала). Отже, клінічні групи були порівняні за вираженістю неврологічного дефіциту.

Динаміка регресу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих з гострим ішемічним інсультом середньої важкості на тлі лікування Цераксоном і традиційною терапією наведена на рис. 1.

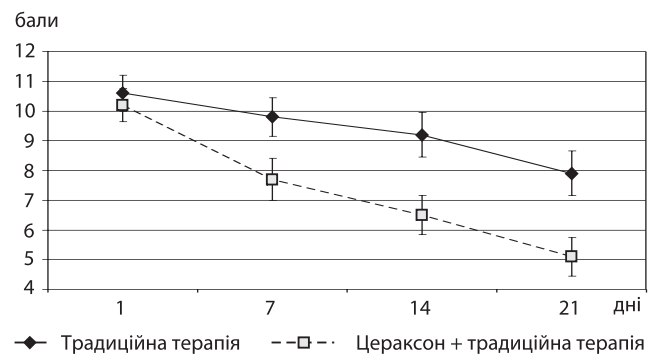


Рис. 1. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих після ішемічного інсульту середньої важкості

Аналіз результатів лікування пацієнтів 1-ї групи з вихідним рівнем неврологічних порушень середньої важкості ( $10,2 \pm 0,25$  бала) засвідчив, що на тлі терапії Цераксоном неврологічні функції відновлювалися починаючи з першої доби: достовірне клінічне поліпшення відзначене на 7-му добу ( $7,7 \pm 0,37$  бала,  $p < 0,05$ ), ще значніше відновлювався обсяг довільних рухів і сила в паретичних кінцівках на 14 добу ( $6,5 \pm 0,27$  бала,  $p < 0,001$ ), а на 21-шу — важкість неврологічних порушень знижувалась до  $5,1 \pm 0,31$  бала,  $p < 0,001$ ).

Втрачені функції у хворих з ішемічним інсультом середньої важкості на тлі застосування традиційної терапії відновлювалися повільніше, ніж у пацієнтів 1-ї групи; достовірне відновлення обсягу довільних рухів і сили в паретичних кінцівках відзначали в період до 14-ї доби ( $9,2 \pm 0,43$  бала;  $p < 0,05$ ) і лише на 21-шу добу зниження важкості неврологічних порушень досягало верхньої межі легкого ступеня ( $7,9 \pm 0,38$  бала;  $p < 0,05$ ).

Еволюція неврологічних порушень у хворих з важким ішемічним інсультом на тлі лікування Цераксоном і традиційною терапією наведена на рис. 2. Втрачені неврологічні функції у них відновлювалися, звичайно, повільніше ніж у пацієнтів середнього ступеня важкості. Водночас темп відновлення неврологічних функцій залежав від застосовуваної терапії. У пацієнтів з важким перебігом ішемічного інсульту з вихідним показником неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS  $15,2 \pm 0,62$  бала на тлі лікування Цераксоном у поєднанні з традиційною терапією помірне клінічне поліпшення наставало на 7-му добу ( $13,2 \pm 0,75$  бала;  $p > 0,05$ ), достовірне відновлення втрачених функцій — від 14-ї ( $10,4 \pm 0,49$  бала;  $p < 0,05$ ) до 21-ї доби ( $8,5 \pm 0,65$  бала;  $p < 0,001$ ).

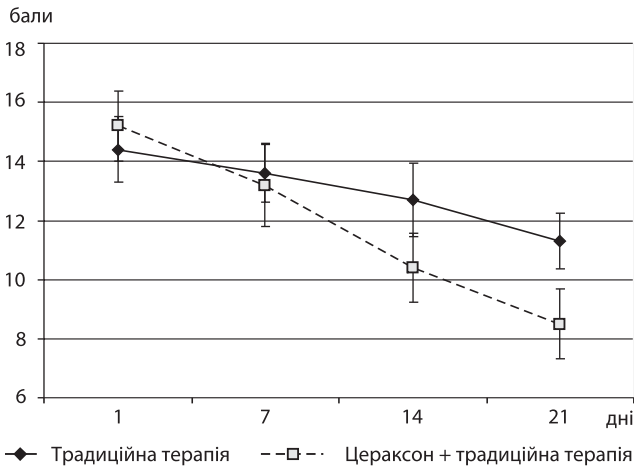


Рис. 2. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих після важкого ішемічного інсульту

У хворих з важким перебігом інфаркту мозку, які отримували традиційну терапію, достовірно відновлення обсягу довільних рухів і сили в паретичних кінцівках відзначали лише в період до 21-ї доби ( $11,3 \pm 0,44$  бала;  $p < 0,01$ ). Отже, неврологічний/функціональний результат на 21-шу добу в них був гірший порівняно з таким у пацієнтів, що лікувались Цераксоном.

Статистичне порівняння регресу неврологічного дефіциту виявило не тільки прискорення темпу відновлення неврологічних функцій у хворих з ішемічним інсультном, що лікувались Цераксоном, а й достовірну різницю між середньою кількістю балів за шкалою NIHSS починаючи з 7-ї доби у пацієнтів з інсультном середньої важкості, з 14-ї доби — з важким перебігом інсульту.

Терапевтична ефективність Цераксону в порівнянні з традиційною терапією на 21-шу добу лікування гострого ішемічного інсульту середньої важкості та важкого за обсягом відновлення неврологічних функцій у балах за шкалами NIHSS і МШР була різною: висока ефективність на тлі лікування Цераксоном у 70,4 %, традиційною терапією — у 34,9 %; помірна — відповідно 22,3 % і 30,2 %. Рівень ранньої смерті суттєво не відрізнявся (Цераксон — 7,4 %, традиційна терапія — 9,3 %;  $p > 0,1$ ).

В кінці курсу лікування (на 21-шу добу) частка пацієнтів, які вижили і не потребували сторонньої допомоги у виконанні найважливіших життєвих функцій, складала в 1-й групі — 37,0 %, у 2-й — 20,9 %. Отже, спостерігалось значніше відновлення функціонального стану в пацієнтів за індексом Бартел у групі обстежених, що лікувались Цераксоном.

Аналіз загального показника повного відновлення неврологічних функцій у хворих з гострим ішемічним інсультном, виражений комбінацією показників NIHSS  $\leq 1$ , МШР  $\leq 1$  та ІБ  $\geq 95$  балів, засвідчив, що повне одужання протягом 3-х міс терапії було досягнуто у 30,8 % пацієнтів, що лікувались Цераксоном, порівняно з 22,2 % — у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Препарат безпечний, добре переносився хворими, лише у двох пацієнтів спостерігалась нетривала артеріальна гіпотензія.

Таким чином, результати проведеного клінічного дослідження показали, що внутрішньовенне введення Цераксону в дозі 2000 мг на добу в лікуванні гострого ішемічного інсульту середньої важкості та важкого в перші 24 год після його розвитку через 3 тиж після початку терапії зумовлювало високу ефективність у

70,4 % пацієнтів, порівняно з 34,9 % — у групі осіб, які отримували традиційну терапію.

Застосування Цераксону в перші 24 год після розвитку гострого ішемічного інсульту достовірно підвищувало показник повного відновлення неврологічних функцій, вираженого комбінацією показників шкал NIHSS, індекс Бартел, МШР через 3 міс після початку терапії у 29,6 %, в порівнянні з групою контролю — у 20,9 % обстежених.

Використання препарату Цераксон в комплексній терапії гострого ішемічного інсульту, безсумнівно, має важливе значення для підвищення ефективності терапії хворих з гострим ішемічним інсультном.

Безпечність використання препарату була подібною до безпечності застосування традиційної терапії.

#### Список літератури

1. Бурчинский С. Г. Новые возможности нейротекции // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 4(8). — С. 188—195.
2. Віничук С. М., Прокопів М. М. Гострий ішемічний інсульт. — К.: Наукова думка, 2006. — 285 с.
3. Островая Т. В., Черний В. И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 2(9). — С. 48—52.
4. Танович А., Алфаро В., Секадес Х. Х. Цитиколин в лечении травматического поражения мозга // Український неврологічний журнал. — 2007. — № 2. — С. 99—111.
5. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 80. — P. 15—23.
6. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. and Dempsey R. J. Phospholipase A2, hydroxyl radicals and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia // Antioxid Redox Signal. — 2003. — Vol. 5. — P. 647—654.
7. Adibhatla 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.
8. Agut J., Font E., Sacriston A., Urtiz J. A. Radioactivity incorporation into different cerebral phospholipids after oral administration of 14C methyl CDP-choline // Arzneimittel for schung. — 1983. — Vol. 33. — P. 1048—1050.
9. Alberghina M., Viola M., Serra I. et al. Effect of CDP-choline on the biosynthesis of phospholipids in brain regions during hypoxic treatment // J. Neurosci Res. — 1981. — Vol. 6. — P. 421—433.
10. Anonymous Cytidine diphosphate choline (citicoline, Somazina) // Arzneimittel-Forsch. — 1983. — Vol. 33. — P. 1011—1080.
11. Arakawa S., Perera N., Donnan G. A. Neuroprotection in stroke // ACNR. — 2005. — Vol. 5(5) — P. 10—11.
12. Astrup J., Siesjo B. K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra // Stroke. — 1981. — Vol. 12, № 6. — P. 723—725.
13. Baron J. C. Pathophysiology of acute cerebral ischemia: PET studies in humans // Cerebrovasc. Dis. 1 — 1991. — Supl. 1. — P. 22—31.
14. Barrachina M, Dominguez I., Ambrosio S. et al. Neuroprotective effect of citicoline in 6-hydroxydopamine treated SH-SY5Y human neuroblastoma cells // J. Neurol. Sci. — 2003. — Vol. 215. — P. 105—110.
15. Chinchilla A., Lopez-Ibor J. J., Vega M. Camarero M. CDP-colina en la evolucion de las funciones mentales en el syndrome de abstinencia alcoholica // Psiquiat Biol. — 1995. — Vol. 2(5). — P. 171—175.
16. Clark W. M., Warach S. J., Pettigrew L. C., Gammans R. E., Sabounjian L. A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology. — 1997. — Vol. 49. — P. 671—678.
17. Clark W. M., Williams B. J., Selzer K. A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 2592—2597.
18. Clark W. M., Wechsler L. R., Sabounjian L. A., Schwiderski U. E., for the Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology. — 2001. — Vol. 57. — P. 1595—1602.
19. Conant R., Schauss A. G. Therapeutic applications of citicoline for Stroke and cognitive dysfunctions the elderly: a review of the literature // Alter. Med rew. — 2004. — Vol. 9(1): 17—31.

20. Corso E. A., Arena M., Ventimiglia A. et al. La CDP-colina nelle vasculopatie cerebrali: valutazioni cliniche e di semiologia strumentale // Clin. Ther. — 1982. — Vol. 102. — P. 379—386.

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

22. de la Morena E. Efficacy of CDP-choline in the treatment of senile alterations in memory // Ann N Y Acad Sci. — 1991. — Vol. 640. — P. 233—236.

23. D'Orlando K. J., Sandage B. W. Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // J. Neurol. Res. — 1995. — Vol. 17. — P. 281—284.

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. — Vol. 106. — P. 1—29.

25. Fisher M. Neuroprotection of acute ischemic stroke. Where are we? // Neuroscientist. — 1999. — Vol. 6. — P. 392—401.

26. Gladstone D. J., Black S. E., Hakim A. M. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trial and new therapeutic directions // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 2123—2136.

27. Grotta J. Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 306—307.

28. Hacke W., Kaste M., Bogonoslavsky J. et al. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee (2003). European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management — update 2003 // Cerebrovasc. Dis. — 2003. — Vol. 16, № 4. — P. 311—337.

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

30. Katsuki H. and Okuda S. Arachidonic acid as a neurotoxic and neurotrophic substance // Prog. Neurobiol. — 1995. — Vol. 46. — P. 607—636.

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

32. Krupinski J., Ferrer I., Barrachina M. et al. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat // Neuropharmacology. — 2002. — Vol. 42. — P. 846—854.

33. Labiche L. A., Grotta J. C. Clinical Trial for Cytoprotection in Stroke // The Journal of the American Society For Experimental NeuroTherapeutics. — 2004. — Vol. 1(1). — P. 46—70.

34. Lyden P. D. Thrombolytic therapy for stroke. — Humana Press Totowa, New Jersey, 2001. — 410 p.

35. Martinez-Vila E., Sieira P. I. Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — Vol. 11 (suppl 1). — P. 60—70.

36. Masi I., Giani E., Galli C. Effects of CDP-choline on platelet aggregation and the antiaggregatory activity of arterial wall in the rat // Pharmacol Res Commun. — 1986. — Vol. 18. — P. 273—281.

37. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // J. Mol. Neurosci. — 2003. — Vol. 20. — P. 53—60.

38. Muir K. W., Teal Ph. A. Why have neuroprotectants failed? Lessons Learned from stroke trials // J. of Neurology. — 2005. — Vol. 252(9). — P. 1011—1020.

39. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischemic stroke // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 533—536.

40. Rao A. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. CDP-choline: neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils // J. Neurosci Res. — 1999. — Vol. 58. — P. 697—705.

41. Rao A. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? // Brain Res. — 2001. — Vol. 58. — P. 268—272.

42. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E. R., Schabitz W.-R. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1129—1136.

43. Saver J. I., Wilterdink J. Choline precursor in acute and subacute human Stroke: A meta-analysis // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 353.

44. Secades J. J., Frontera G. CDP-choline pharmacological and clinical review // Methods Find Exp Clin Pharmacol. — 1995. — Vol. 17. — P. 2—54.

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

46. Secades J. J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicolone in intracerebral hemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — Vol. 21. — P. 380—385.

47. Siao C. J., Fernandes S. R. and Tsirka S. E. Cell type-specific roles for tissue plasminogen activator released by neurons or microglia after excitotoxic injury // J. Neurosci. — 2003. — Vol. 23. — P. 3234—3242.

48. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind controlled study // Stroke. — 1988. — Vol. 19. — P. 211—216.

49. Trovarelli G., de Medio G. E., Dorman R. V. et al. Effect of CDP-choline on ischemia-induced alterations of brain lipid in the gerbil // Neurochem Res. — 1981. — Vol. 6. — P. 821—833.

50. Vila N., Castillo J., Davalos A. et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke // Stroke. — 2003. — Vol. 34, № 3. — P. 671—675.

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

Надійшла до редакції 20.08.2008 р.

**С. М. Виничук<sup>1</sup>, В. А. Мохнач<sup>1</sup>, М. М. Прокопів<sup>1</sup>, О. А. Пустова<sup>2</sup>**  
**Современные возможности нейрональной защиты**  
**в остром периоде ишемического инсульта**

<sup>1</sup> *Національний медичинський університет імені А. А. Богомольця (з. Києв),*

<sup>2</sup> *Луганський державний медичинський університет (з. Луганськ)*

В исследовании проведена оценка эффективности внутривенного применения Цераксона в дозе 2000 мг в сутки у больных с среднетяжелым и тяжелым острым ишемическим инсультом с использованием отдельных шкал (NIHSS, индекс Бартел, модифицированная шкала Ренкина) на 21-й день лечения и определяли влияние препарата на общий показатель восстановления неврологических функций, выраженный комбинацией показателей этих шкал на 90-й день наблюдения. Результаты проведенного клинического исследования показали, что внутривенное введение Цераксона в первые 24 часа после развития ишемического инсульта является высокоэффективным в лечении инсульта средней тяжести и тяжелого. Применение Цераксона в первые сутки после развития заболевания достоверно повышало показатель полного восстановления неврологических функций через 3 мес. после начала терапии, в сравнении с группой контроля. Безопасность использования препарата была подобна безопасности применения традиционной терапии.

**С. М. Vynychuk<sup>1</sup>, V. O. Mokchnach<sup>1</sup>, M. M. Prokopiv<sup>1</sup>, O. A. Pustova<sup>2</sup>**  
**Modern opportunities of neuronal protection**  
**during the acute period of ischemic stroke**

<sup>1</sup> *National medical University named after A. A. Bogomolec' (Kyiv),*  
<sup>2</sup> *Luhans'k state medical University (Luhans'k)*

In the study they estimated the efficiency of intravenous injection of Ceraxon in the dose of 2000 mg per day among patients with moderate and severe acute ischemic stroke with the use of separate scales (NIHSS, Bartel's Index, mRS) on the 21-st day of treatment and determined the effect of the medicine on the total index of neurologic functions recovery, which is expressed by the combination of these scales indices on the 90-th day of observation.

Results of the conducted clinical study showed that intravenous injection of Ceraxon during the first 24 hours after the ischemic stroke development appears to be highly effective in the treatment of the moderate and severe stroke. The use of Ceraxon development significantly increased the index of full neurologic functions recovery in 3 months after the initiation of therapy in comparison with the control group. Safety of the medicine use appeared similar to the safety of the traditional therapy application.