

**В.А. ПАРФЕНОВ**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии

# ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО, ПЕРЕНЕСШЕГО ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

## ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТИКОЛИНА

**Пациенту, перенесшему ишемический инсульт (ИИ), необходима постоянная профилактика повторного ИИ, которая основывается на модификации образа жизни, использовании лекарственных средств (антигипертензивных, антитромботических и статинов) и у части пациентов хирургических методов лечения (каротидная эндартерэктомия или стентирование). В зависимости от имеющихся неврологических нарушений показаны различные реабилитационные программы, которые в большинстве случаев требуют физической и умственной активизации пациента и могут сочетаться с различными лекарственными средствами (для терапии спастичности, депрессии, когнитивных нарушений). Представлены данные многоцентровых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности цитиколина (Цераксона) при ИИ. Отмечается, что цитиколин имеет несомненное преимущество перед другими лекарственными средствами, широко применяемыми в нашей стране в остром и восстановительном периодах ИИ.**

*Ключевые слова: вторичная профилактика ишемического инсульта, реабилитация при ишемическом инсульте, цитиколин*

**В** России ежегодно развивается около 400 000 инсультов, при этом большинство (70–80%) составляют ишемические инсульты (ИИ) [1–3]. В стране проживают более миллиона пациентов, перенесших инсульт, при этом у большинства из них развился ИИ, поэтому ведение больного после перенесенного ИИ составляет актуальную проблему современной неврологии [1–3].

Среди больных, перенесших инсульт, 15–30% имеют выраженную инвалидность, 40% – умеренную инвалидность [4]. Инвалидность больных в большинстве случаев вызвана двигательными нарушениями, речевыми или другими когнитивными расстройствами. У части больных большое значение имеют нарушения чувствительности с болевым синдромом, бульбарные и(-или) псевдобульбарные нарушения (дисфагия, дизартрия, дисфония), зрительные или глазодвигательные расстройства.

Ведение больных, перенесших ИИ, существенно отличается в зависимости от имеющихся нарушений. Возможно полное восстановление всех функций после перенесенного инсульта, в таких случаях требуется диспансерное наблюдение, например по месту жительства, с целью профилактики повторного инсульта.

У многих больных имеются двигательные, речевые, когнитивные, эмоциональные и(-или) другие расстройства, которые перспективны в отношении восстановления: в таких случаях, помимо вторичной профилактики инсульта, требуется реабилитация, которая может быть проведена в поликлинике по месту жительства или в специализированном центре реабилитации. У части больных при наличии неврологических нарушений нет перспектив в отношении восста-

новления в связи с их выраженностью, наличием тяжелых сочетанных заболеваний, такие больные требуют ухода, который может осуществляться дома или в интернате под наблюдением медицинского персонала.

### ■ ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ

Реабилитация больного, перенесшего ИИ, может проводиться как в специализированных центрах (стационарных или поликлинических), на дому или в домах-интернатах для одиноких людей, при этом в случае участия в реабилитации необходимой команды результаты примерно одинаковые, не доказано преимущество какого-либо места проведения реабилитации [4]. Выбор места реабилитации определяется как имеющимися для этого возможностями, так и желаниями больного и его семьи.

Реабилитация представляет комплекс мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функций. Механизмы компенсации нарушенной функции (основаны на концепции нейрональной пластичности) – реорганизация поврежденного функционального центра, перестройка взаимоотношений между разными этапами одной системы, реорганизация структуры и функции других систем, включение резервных возможностей различных в функциональном отношении систем мозга. Реабилитационные программы строятся на основе индивидуализированного подхода с учетом тех функциональных расстройств, которые определяют перенесенным инсультом.

В настоящее время ни у одного лекарственного средства не доказана эффективность в отношении восстановления утраченных функций после инсульта [4]. Активизация больного представляет одно из важнейших направлений реабилитации и позволяет избежать многих осложнений, связанных с пребыванием на постельном режиме. Прогрессирующее

увеличение физических нагрузок составляет основу активизации и должно учитывать имеющиеся противопоказания к быстрой активизации; более интенсивные физические нагрузки могут несколько улучшить процесс восстановления двигательных функций. В качестве реабилитации должны использоваться лечебная гимнастика, ежедневные прогулки (если они возможны), при необходимости – вспомогательные средства (палочка, ходунки, инвалидная коляска и др.). Если больной способен продолжать профессиональную деятельность, большое значение отводится рациональной организации работы, в части случаев – трудоустройство больного с учетом имеющихся у него возможностей.

Двигательные нарушения в виде центральных парезов конечностей представляют одно из наиболее частых и инвалидизирующих последствий инсульта. Постоянная двигательная активность остается ведущим направлением поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций, включая ходьбу, и, напротив, низкая двигательная активность представляет одну из ведущих причин ухудшения ходьбы [5]. Использование ортопедических устройств (ортезов) на нижнюю конечность увеличивает скорость ходьбы, длину шага и улучшает походку [6]. Регулярные ходьба и физические нагрузки, ориентированные на поддержание важных двигательных функций, позволяют стойко закрепить положительные результаты, полученные при реабилитации пациента в раннем постинсультном периоде [5].

Спастичность отмечается более чем у половины пациентов, перенесших инсульт и имеющих двигательные нарушения. Ведущее значение при лечении спастичности имеют лечебная гимнастика и методы физиотерапии, направленные на профилактику образования контрактуры. При генерализованной спастичности можно использовать миорелаксанты (тизанидин, толперизон и др.), при локальной спастичности в паретичных мышцах – препараты ботулинического токсина (ботокс, диспорт, лантокс, ксеомин).

**■ Среди больных, перенесших инсульт, 15–30% имеют выраженную инвалидность, 40% – умеренную инвалидность. Инвалидность больных в большинстве случаев вызвана двигательными нарушениями, речевыми или другими когнитивными расстройствами**

Речевые нарушения в виде афазии встречаются примерно у 20% больных, перенесших ИИ. Спонтанное восстановление лучше при моторной афазии, чем при сенсорной афазии, а также у тех пациентов, которые не имеют других расстройств высших психических функций. Ведущее значение в терапии афазии имеют логопедические занятия, при этом дополнительный эффект могут дать ранние и интенсивные речевые упражнения [7]. Положительный эффект от логопедических занятий наиболее значителен в ранние сроки с момента ИИ, но отмечается и в его отдаленном периоде.

Депрессия развивается примерно у трети больных, перенесших инсульт [8]. Для диагностики депрессии у больных, перенесших инсульт, информативны такие относительно простые методы исследования, как шкала Бека и шкала Гамильтона. При развитии депрессии помогают антидепрессанты, а также их комбинация с психотерапией [9]. Эффективное лечение депрессии может существенно улучшить процесс реабилитации больного.

Когнитивные нарушения выявляются более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, и у 6–32% пациентов достигают степени деменции [10]. В их диагностике ведущее значение имеет нейропсихологическое исследование. Когнитивные нарушения могут быть вызваны не только перенесенным ИИ, но и предшествующим клинически явным или «немым» инсультом, поражением белого вещества головного мозга (лейкоареоз) и(-или) дегенеративным заболеванием – болезнью Альцгеймера. Профилактика прогрессирования когнитивных нарушений основывается на профилактике повторного инсульта, в частности на нормализации артериального давления (АД). Для улучшения когнитивных функций рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность. В случае деменции можно использовать ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепизил, ривастигмин) и Акатинол Мемантин (по 20 мг/сут), которые эффективны при деменции различного генеза [10].

#### ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Профилактика повторного ИИ основывается на модификации образа жизни, применении лекарственных средств и у части пациентов на использовании хирургического лечения [1–4, 11, 12]. Профилактика начинается с первых дней ИИ и продолжается в течение всей оставшейся жизни. Использование всех имеющихся средств позволяет с высокой вероятностью избежать повторного инсульта, развитие которого часто приводит к летальному исходу или разрушает все успехи, достигнутые при реабилитации. Поэтому профилактика повторного ИИ составляет важнейшую часть процесса реабилитации.

Рекомендуется отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, что сопровождается постепенным существенным снижением риска инсульта. Для предотвращения одного повторного ИИ достаточно, чтобы 4 больных, перенесших ИИ, отказались от дальнейшего курения [4]. Рекомендуется отказ от злоупотребления алкоголем, что постепенно снижает риск развития повторного инсульта у бывших алкоголиков.

Пациентам, перенесшим ИИ, целесообразны умеренные физические нагрузки (например, 3–4 раза в неделю аэробные упражнения по 30–40 мин), а при желании – и более интенсивные физические нагрузки [12]. Если пациент не может передвигаться после инсульта, рекомендуется регулярный комплекс физических упражнений под наблюдением специалиста. Следует избегать как переедания, так и недоедания, при артериальной гипертензии показано потребление

натрия (поваренной соли) не более 2,4 г в день, а для более значительного снижения АД – до 1,5 г в день и даже ниже. Эффективна средиземноморская диета: свежие фрукты и овощи, цельная пшеница, продукты с низким содержанием жира, рыба, морские продукты, оливковое масло, ограничение потребления сладостей и красного мяса [12].

Нормализация АД представляет одно из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики ИИ. Снижение частоты повторного инсульта установлено при использовании диуретиков [13], комбинации диуретика и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [14]. Пациентам, перенесшим ИИ, рекомендуется достигнуть систолического АД на уровне ниже 140 мм рт. ст., а диастолического АД – ниже 90 мм рт. ст. [11, 12]. Для снижения АД могут быть использованы различные группы антигипертензивных средств, а также их комбинации. Диуретики и комбинация диуретика с ингибитором АПФ рассматриваются как наиболее оптимальные средства [11, 12]. Выбор конкретного лекарственного средства или их комбинации определяется индивидуально с учетом их переносимости и сочетанных заболеваний.

Пациентам, перенесшим некардиоэмболический ИИ, рекомендуются антитромбоцитарные средства для вторичной профилактики ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний [1–4, 11, 12]. В нашей стране используются ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, дипиридамола и тиклопидин.

АСК (аспирин) для профилактики ИИ рекомендуется в дозе от 75 до 325 мг/сут, АСК – наиболее дешевый лекарственный препарат, поэтому используется наиболее часто. Тиклопидин применяется по 250 мг 2 раза. Клопидогрел химически сходен с тиклопидином, но имеет меньше побочных эффектов, поэтому в настоящее время только клопидогрел по 75 мг/сут рекомендуется для вторичной профилактики ИИ в большинстве стран [4, 11, 12]. В исследовании CAPRIE показано, что прием 75 мг клопидогрела более значительно, чем прием 325 мг АСК, снижает частоту инсульта, инфаркта миокарда или острой сосудистой смерти [15], поэтому клопидогрел 75 мг/сут рассматривается как более эффективное средство, чем АСК [4]. Комбинация 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения и 25 мг АСК 2 раза в сутки по данным исследований ESPS-2 [16] и ESPRIT [17] эффективнее, чем прием одной АСК, поэтому эта комбинация может использоваться как альтернатива АСК [4, 11, 12].

Комбинация клопидогрела и АСК не рекомендуется в рутинной практике для вторичной профилактики ИИ вследствие высокой частоты геморрагических осложнений [4, 11]. Однако в последние годы проведены исследования, которые показали, что эта комбинация эффективна у пациентов, перенесших малый ИИ или ТИА [18, 19], поэтому в настоящее время она рассматривается как возможный вариант лечения у пациентов, перенесших малый ИИ или ТИА [12].

Для вторичной профилактики кардиоэмболического ИИ (вследствие фибрилляции предсердий (ФП), внутрижелудочкового тромба, искусственного клапана сердца и др.) рекомендуют антагонист витамина К варфарин, дозу которого

(в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2,0–3,5 [1–4, 11–12]. При лечении варфарином необходимо помнить о его возможном взаимодействии с другими лекарствами и пищевыми продуктами, необходимости регулярно контролировать МНО и на этой основе корректировать дозу варфарина.

**■ В настоящее время ни у одного лекарственного средства не доказана эффективность в отношении восстановления утраченных функций после инсульта**

В течение последних нескольких лет у больных с неклапанной ФП доказана эффективность в отношении профилактики ИИ новых пероральных антикоагулянтов: прямого ингибитора тромбина дабигатрана [20], ингибиторов Ха-фактора ривароксабана [21] и аписабана [22]. Новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики ИИ и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений. Преимущество над варфарином в отношении снижения частоты ИИ и системной эмболии установлено для аписабана [22] и дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки [20], в отношении снижения общей смертности – для аписабана [22]. Преимущество новых пероральных антикоагулянтов заключается в том, что при их использовании нет необходимости в регулярном лабораторном контроле, как при использовании варфарина.

Из лекарственных средств, снижающих содержание холестерина в сыворотке крови, доказана эффективность статинов в отношении уменьшения риска ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний [4, 11, 12]. В исследовании SPARCL показано снижение частоты развития повторного инсульта при использовании статинов [23]. В группе больных, леченных 80 мг аторвастатина, число случаев инсульта уменьшилось в среднем на 16%, ИИ и транзиторных ишемических атак на 23%, всех коронарных событий на 42%, больших сердечно-сосудистых событий на 20%. Статины рекомендуются для вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ и обычно назначаются в средних дозах, например 20–40 мг аторвастатина в сутки.

Каротидная эндартерэктомия (КЭ) рекомендуется при выраженном стенозе (сужении 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии (ВСА) на стороне заинтересованного полушария в ранние сроки, но не позднее 6 мес. с момента ИИ [4, 11, 12]. При этом периоперативная заболеваемость и смертность не должны превышать 6% у оперирующего хирурга. Для больных с умеренным стенозом (от 50 до 69% диаметра) ВСА имеется небольшое преимущество хирургического лечения над консервативным ведением пациентов, поэтому она проводится при наличии дополнительных факторов риска, например у мужчин. КЭ максимально эффектив-

на в ранние сроки (до 2 нед. с момента ИИ), но она не приносит положительного результата через 6 мес. с момента сосудистого события.

Каротидное стентирование (КС) – второе по частоте вмешательство на сонных артериях (после КЭ) у больных, перенесших ИИ и имеющих стеноз сонной артерии. В настоящее время не доказано преимущество КС над КЭ. При КС лучшие результаты отмечаются в тех случаях, когда используется устройство (ловушка) для предупреждения возможной артерио-артериальной эмболии. У больных, перенесших ИИ и имеющих стеноз сонной артерии, КС рекомендуется лишь в особых случаях [4, 11]. К этим случаям относят: 1) расположение стеноза в месте, которое плохо доступно для проведения КЭ; 2) наличие сочетанных заболеваний, при которых высок риск осложнений при проведении КЭ; 3) радиационный стеноз ВСА; 4) рестеноз после КЭ; 5) расслоение ВСА; 6) фибромаскулярная гиперплазия; 7) артериит Такаюсу. КС рекомендуется проводить опытным хирургам, у которых периоперативная заболеваемость и смертность не превышают 4%.

Наложение экстраинтракраниального анастомоза (ЭИА) в настоящее время редко используется в клинической практике, поскольку не отмечена его эффективность у больных, перенесших ИИ и имеющих закупорку ВСА [24]. Эффективность наложения ЭИА отмечается в тех случаях, когда закупорка ВСА вызывает существенное снижение кровоснабжения мозга на стороне пораженного полушария [11, 12].

В целом во вторичной профилактике ИИ ведущее значение имеет комплексный подход, включающий лекарственные, нелекарственные и в части случаев хирургические методы лечения. Пациенту, перенесшему ИИ, в большинстве случаев требуется постоянное лечение, прекращение или даже перерыв в котором может привести к развитию повторного инсульта или других сердечно-сосудистых заболеваний.

## ■ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТИКОЛИНА

В нашей стране у больных в остром и отдаленном периодах ИИ используются различные лекарственные средства (винпоцетин, глиатилин, глицин, мексидол, нимодипин, пирацетам, семакс, церебролизин и др.) [1–3], при этом эффективность и безопасность только части из них изучены в крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях. В этой связи особый интерес представляют данные о применении цитиколина – лекарственного средства, которое активно изучается при ИИ в странах Западной Европы, США и Японии в течение последних 30 лет.

Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин или ЦДФ-холин) представляет соединение, которое в норме присутствует во всех клетках человеческого организма. Он состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком, и является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида, в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди). Цитиколин при приеме внутрь хорошо всасывается, его содержание в плазме крови после перорального приема имеет два пика – один через час после приема, а второй через 24 ч. После всасыва-

ния препарат распадается на холин и цитидин, которые проходят через гематоэнцефалический барьер и служат основой для образования цитиколина в веществе головного мозга. Цитиколин выделяется из организма с мочой и при дыхании вместе с углекислым газом.

Проведено несколько крупных рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований в остром периоде ИИ, в которых было показано улучшение восстановления неврологических функций в группе больных, принимающих цитиколин, в сравнении с группой больных, которые получали плацебо.

Одно из первых многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности цитиколина при ИИ, было проведено в Японии [25]. В этом исследовании изучалась эффективность цитиколина, назначаемого в дозе 1 000 мг/сут в течение 14 дней заболевания у 272 больных со средним или тяжелым ИИ. Результаты исследования показали положительное влияние цитиколина на уровень сознания у больных с тяжелым инсультом. На 14-й день заболевания существенное улучшение состояния установлено у 54% больных, леченных цитиколином, и только у 29% больных в группе плацебо. Результаты исследования показали положительное влияние цитиколина, назначаемого в первые сутки ИИ, на восстановление неврологических функций.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в США, сравнивалась эффективность различных доз цитиколина (500, 1 000 и 2 000 мг/сут) с плацебо у 259 больных ИИ [26]. Лечение продолжалось в течение 6 нед. с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. Оценкой эффективности служили выраженность неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта (Национального института здоровья США), степень инвалидности по индексу Бартел и шкале Рэнкина, когнитивные функции по краткой шкале оценки психического статуса. По всем этим критериям на 12-й нед. с момента инсульта найдено улучшение в группе больных, принимавших цитиколин, в сравнении с группой больных, получавших плацебо. На основании полученных результатов авторы исследования рекомендовали цитиколин по 500 мг/сут в течение 6 нед., начиная с первых суток ИИ.

**■ В целом во вторичной профилактике ИИ ведущее значение имеет комплексный подход, включающий лекарственные, нелекарственные и в ряде случаев хирургические методы лечения**

В последующем исследовании сравнивалась эффективность цитиколина, принимаемого внутрь в дозе 500 мг/сут, и плацебо у 394 больных ИИ [27]. В исследование включались больные с ИИ в бассейне средней мозговой артерии, у которых степень неврологического дефицита составляла 5 и более баллов по шкале тяжести инсульта. В целом не отмечено достоверного улучшения восстановления (по индексу

Бартел и шкале тяжести инсульта) у больных, леченных цитиколином в течение 6 нед., в сравнении с группой плацебо через 12 нед. с момента инсульта. Анализ эффективности лечения у больных, имеющих исходно значительную степень неврологического дефицита (8 и более баллов по шкале тяжести инсульта), показал, что очень хорошее восстановление (95 баллов и более по индексу Бартел) чаще встречалось в группе больных, леченных цитиколином (33%), чем в группе больных, получавших плацебо ( $p = 0,05$ ).

В еще одном исследовании оценивалась эффективность цитиколина по 2 000 мг/сут (перорально в два приема) у 899 больных ИИ в бассейне средней мозговой артерии [28]. Лечение начиналось в первые сутки инсульта, продолжалось в течение 6 нед. с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. В исследование включались больные, имеющие не менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта. Конечной точкой исследования было значительное восстановление неврологических функций (на 7 баллов и более по шкале тяжести инсульта) через 12 нед. с момента инсульта. В конце лечения значительная степень восстановления установлена у 52% больных, леченных цитиколином, и у 51% больных в группе плацебо (различия недостоверны). Однако очень хорошее восстановление (0–1 балл по шкале Рэнкина) достоверно чаще отмечалось в группе больных, принимавших цитиколин (26%), чем в группе больных, получавших плацебо (20% случаев,  $p = 0,025$ ).

**■ Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин или ЦДФ-холин) представляет соединение, которое в норме присутствует во всех клетках человеческого организма**

Был проведен анализ эффективности перорального применения цитиколина на основе результатов нескольких плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивались различные дозы цитиколина (500, 1 000 и 2 000 мг/сут) при ИИ [29]. В анализ было включено 789 больных, получавших цитиколин, и 583 больных, принимавших плацебо, которые исходно имели ИИ средней или тяжелой степени выраженности (8 и более баллов по шкале тяжести). Значительное восстановление (1 балл или менее по шкале Рэнкина, 95 баллов и более по индексу Бартел, регресс неврологических расстройств на 8 баллов и более по шкале тяжести инсульта) имело место у 25,2% в группе больных, леченных цитиколином, и достоверно реже ( $p = 0,003$ ) у 20,2% больных в группе плацебо. Наиболее часто (27,9%) значительное восстановление наблюдалось у больных, принимавших цитиколин в дозе 2 000 мг/сут. Безопасность перорального применения цитиколина не отличалась от плацебо.

В исследовании ICTUS пациенты ИИ были рандомизированы (в соотношении 1:1) на группы с назначением цитиколина или плацебо в течение 24 ч после появления симптомов (1 000 мг каждые 12 ч внутривенно в течение первых 3 дней, затем перорально по 1 таблетке 500 мг каждые 12 ч) на протяжении 6 нед. [30]. Эффективность лечения цитико-

лином (первичная конечная точка) оценивалась по частоте хороших исходов ИИ (глобальное восстановление), к которым относили те случаи, когда у пациента через 90 дней практически отсутствовали неврологические нарушения (0–1 балл по шкале тяжести инсульта) и инвалидность (0 или 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина, 95 баллов или больше по индексу Бартел). Вторичными показателями исходов была частота благоприятных результатов по отдельным шкалам (шкала Рэнкина, шкала тяжести инсульта, индекс Бартел).

Безопасность лечения цитиколином оценивалась по частоте случаев симптоматического внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получавших рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (рТАП), по частоте ухудшений неврологического статуса и смертельных исходов.

В исследование было включено 2 298 пациентов, из них 1 148 пациентов было распределено в группу цитиколина и 1 150 – в группу плацебо. В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с ИИ в бассейне средней мозговой артерии в течение 24 ч с момента его развития, которые ранее не имели инвалидности (0 или 1 балл по шкале Рэнкина). Включали пациентов с умеренной или выраженной степенью неврологического дефицита – не менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта на исходном этапе, при этом не менее двух из этих баллов должны были приходиться на разделы 5 и 6 (моторные функции). Время между поступлением в госпиталь и рандомизацией должно было быть менее 12 ч, а время с момента рандомизации до введения первой дозы препарата менее 1 ч. Всем пациентам оказывали помощь при ИИ в соответствии с местной практикой лечения, включая введение рТАП подходившим пациентам, которые поступали в течение первых 4,5 ч от начала инсульта.

В группе активного лечения пациентам вводили цитиколин 2 000 мг/сут по следующей схеме: в первые 3 дня – по 1 000 мг каждые 12 ч, начиная с 4-го дня и до конца периода лечения – по 2 таблетки 500 мг каждые 12 ч. Плацебо было идентичным и неотличимым от активного препарата в обеих формах (ампулах и таблетках).

Всего 90-дневный период наблюдения завершили 859 (75%) из 1 148 пациентов в группе цитиколина и 838 (73%) из 1 150 пациентов в группе плацебо. В течение этого 90-дневного периода наблюдения умерло 225 (20%) из 1 148 пациентов в группе цитиколина и 241 (21%) из 1 150 пациентов в группе плацебо. Группы лечения цитиколином и плацебо не отличались по частоте хороших исходов инсульта (первичная конечная точка), а также по основным изучаемым показателям (вторичные конечные точки) через 90 дней.

Анализ эффективности лечения цитиколином показал, что оно было более благоприятным в группах пациентов старше 70 лет ( $p = 0,001$ ), пациентов с умеренной тяжестью инсульта (14 и менее баллов по шкале тяжести инсульта;  $p = 0,021$ ), пациентов, не получавших рТАП ( $p = 0,041$ ).

Частота нежелательных явлений также была похожей в двух группах (всего 4 903 события в группе цитиколина против 4 923 событий в группе плацебо; отмечались у 1 064 пациентов в группе цитиколина и 1 080 пациентов в группе

плацебо), что отражает несомненную безопасность применения цитиколина при ИИ.

Авторы исследования ICTUS обновили метаанализ табличных данных, который выявил общий достоверный эффект цитиколина (отношение шансов: 1,14; 95% ДИ: 1,00–1,30) и достоверную гетерогенность эффектов ( $p = 0,0029$ ) между предыдущими исследованиями и исследованием ICTUS. Результаты исследования ICTUS показывают безопасность использования цитиколина при ИИ, что согласуется с данными других исследований. В предыдущем объединенном анализе безопасность цитиколина в целом была такой же, как у плацебо, хотя и при более высокой частоте тревожности и отека нижних конечностей, но более низкой частоте депрессий, падений и недержания мочи [18]. Тем не менее в исследовании ICTUS число и типы нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, включая неврологические события, не отличались от группы плацебо. Применение цитиколина не увеличивало частоту геморрагической трансформации и симптоматической геморрагической трансформации на фоне лечения рТАП. Авторы исследования ICTUS заключают, что, по данным проведенного исследования, цитиколин безопасен при лечении ИИ умеренной или тяжелой степени. Если объединить полученные в исследовании ICTUS данные с результатами других многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, посвященных применению цитиколина при ИИ, то отмечается достоверное уменьшение степени инвалидности в среднем на 14% при сравнении с плацебо в отношении хорошего восстановления (0–2

балла) по шкале Рэнкина [30]. Представляется также важным эффект препарата в отношении улучшения когнитивных функций у больных с перенесенным ишемическим инсультом и предотвращения прогрессирования сосудистых умеренных когнитивных расстройств и развития сосудистой деменции у этой категории больных.

В целом среди различных лекарственных средств, широко применяемых в нашей стране в остром и отдаленном периодах ИИ, цитиколин имеет наиболее убедительные доказательства эффективности и безопасности. Цитиколин (Цераксон) назначается по 2 000 мг/сут парентерально или внутрь в остром периоде ИИ, а затем длительно (до 6–12 мес.) по 1 000 мг/сут в восстановительном периоде ИИ.

Таким образом, при ведении больного, перенесшего ИИ, требуется постоянная профилактика повторного инсульта, которая основывается на модификации образа жизни, использовании лекарственных средств (антигипертензивных, антитромботических и статинов) и у части пациентов хирургических методов лечения. В зависимости от имеющихся неврологических нарушений необходимы различные реабилитационные программы, которые в большинстве случаев требуют физической и умственной активизации и могут сочетаться с различными лекарственными средствами (для лечения спастичности, депрессии, когнитивных нарушений). Среди лекарственных средств, широко применяемых в нашей стране в остром и восстановительном периодах ИИ с целью улучшения неврологических функций, несомненное преимущество имеет цитиколин.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005, 1: 232-303.
2. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. Неврология, национальное руководство. Под редакцией Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009: 592-615.
3. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012, 288.
4. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.*, 2008, 25: 457-507.
5. Van de Port I., Wood-Dauphinee S, Lindeman E, Kwakkel G. Effects of exercise training programs on walking competency after stroke: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil.*, 2007, 86: 935-951.
6. Tyson SF, Kent PM. Orthotic devices after stroke and other nonprogressive cerebral brain lesions. *Cochrane Database Sys Rev* 2009, CD 006187.
7. Cherney LR, Patterson JP, Raymer A et al. Evidence-based systematic review: effects of intensity of treatment and constraint-induced language therapy for individuals with stroke-induced aphasia. *J Speech Lang Hear Res*, 2008, 51: 1282-1299.
8. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005, 36: 1330-1340.
9. Hackett ML, Anderson CS, House AO et al. Interventions for Treating Depression After Stroke. *Stroke*. 2009, 40: 487-488.
10. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Edited by O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. *Martin Dunitz*, 2004.
11. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011, 42: 227-276.
12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
13. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J.*, 1995, 108: 710-717.
14. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack *Lancet*, 2001, 358: 1033-1041.
15. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996, 348: 1329-1339.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.