

Нейропротекционная терапия при атеротромботическом инсульте

М.Ю. Максимова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

А.С. Айрапетова, <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>, aaairapetova@yandex.ru

Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Введение. Кумулятивный метаанализ рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований терапии ишемического инсульта (ИИ) подтвердил повышение восстановления функциональной независимости при лечении цитиколином. Эффект отмечается при применении цитиколина в ранние сроки ИИ. Для подтверждения международных данных в отношении отечественного препарата цитиколина (Цересил® Канон) в Научном центре неврологии был проанализирован собственный клинический материал его применения у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Цель. Оценить эффективность применения препарата цитиколин (Цересил® Канон) в остром периоде атеротромботического инсульта после проведения системного тромболизиса.

Материалы и методы. Группу исследования составили 43 пациента (27 мужчин и 16 женщин, средний возраст 62 ± 11 лет) с первичным атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса. Пациенты были случайным образом распределены для получения препарата цитиколин или стандартной терапии через 24 ч после реканализации. Рандомизация проводилась методом конвертов. Пациентам ($n = 24$, средний возраст 59 ± 12 лет; 17 мужчин, 7 женщин; оценка по шкале NIHSS после системного тромболизиса 12 (9; 14) баллов) в схему стандартного лечения был добавлен цитиколин в дозе 2 000 мг/сут (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) внутривенно капельно в течение 10 дней, затем цитиколин в дозе 1 000 мг/сут (раствор для приема внутрь 100 мг/мл) внутрь перорально в течение 45 дней. В качестве группы сравнения (стандартной терапии) наблюдались 19 пациентов с ИИ (средний возраст 63 ± 12 лет; 10 мужчин, 9 женщин; оценка по шкале NIHSS 11 (8; 13) баллов), которым проводился системный тромболизис, однако цитиколин не назначался.

Результаты. Оценке по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) ≤ 2 баллов (легкая степень инвалидности и функциональной независимости) к 56-м сут. лечения соответствовали 70,8% пациентов с атеротромботическим инсультом, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин. У пациентов, которым после проведения системного тромболизиса цитиколин не назначался, данный показатель составил 36,8%. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,034$).

Заключение. Назначение пациентам с атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса препарата цитиколин в дозе 2000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, а затем внутрь перорально по 1000 мг (10 мл раствора) в течение 45 дней в составе стандартной терапии способствует положительной динамике функционального статуса.

Ключевые слова: нейропротекция, цитиколин, Цересил® Канон, инсульт, ишемический инсульт, атеротромботический инсульт, функциональное восстановление

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН №122041300193-8.

Для цитирования: Максимова МЮ, Айрапетова АС. Нейропротекционная терапия при атеротромботическом инсульте. *Медицинский совет.* 2025;19(12):14–20. <https://doi.org/10.21518/ms2025-291>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroprotection in atherothrombotic stroke

Marina Yu. Maximova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

Aleksandra S. Ayrapetova, <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>, aaairapetova@yandex.ru

Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Introduction. A cumulative meta-analysis of randomized multicentre placebo-controlled studies of ischemic stroke (IS) therapy confirmed benefit of citicoline treatment in terms of increase of chance for better recovery of functional independence. The effect was observed in cases when citicoline was used at the early stages of IS. To confirm international evidence for the domestic citicoline (Ceresil® Canon), the Research Centre of Neurology analysed its own clinical material on its use in patients with acute ischemic stroke.

Aim. To evaluate the efficacy of citicoline (Ceresil® Canon) in the acute phase of atherothrombotic stroke after systemic thrombolysis.

Materials and methods. The study group included 43 patients (27 men and 16 women, mean age 62 ± 11 years) with primary atherothrombotic stroke after systemic thrombolysis. Patients were randomly assigned to receive citicoline or standard therapy at 24 hours after recanalization. Randomization was conducted using a method with sealed envelopes. Patients ($n = 24$,

mean age 59 ± 12 years; 17 men, 7 women; NIHSS score of 12 (9; 14) after systemic thrombolysis) received citicoline at a dose of 2,000 mg/day (solution for intravenous and intramuscular administration 250 mg/ml) IVFD for 10 days as part of standard therapy regimen, then citicoline at a dose of 1,000 mg/day (oral solution 100 mg/ml) for oral use for 45 days. The comparator group (standard therapy) included 19 patients with ischemic stroke (mean age 63 ± 12 years; 10 men, 9 women; NIHSS score of 11 (8; 13)), who underwent systemic thrombolysis, but did not receive citicoline.

Results. 70.8% of patients with atherothrombotic stroke who received citicoline added to their treatment regimen after systemic thrombolysis achieved a score of ≤ 2 on the modified Rankin Scale (mRS) (mild disability and functional independence) by day 56 of treatment. Patients who did not receive citicoline after systemic thrombolysis and achieved this score accounted for 36.8%. The differences between the groups were statistically significant ($p = 0.034$).

Conclusion. Prescription of citicoline to patients with atherothrombotic stroke after systemic thrombolysis at a dose of 2000 mg/day IVFD for 10 days, followed by oral use at a dose of 1000 mg (10 ml of solution) for oral use 45 days as part of standard therapy allows to achieve improvement of functional status.

Keywords: neuroprotection, citicoline, Ceresil® Canon, stroke, ischemic stroke, atherothrombotic stroke, recovery of function

Acknowledgment. The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology No 122041300193-8.

For citation: Maximova MYu, Ayrapetova AS. Neuroprotection in atherothrombotic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(12):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-291>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является клиническим синдромом сосудисто-го генеза, развивающимся вследствие поражения ткани мозга, исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения – сосудов, сердца, крови. Его клинические проявления связаны, как правило, с тяжелыми структурными изменениями ткани головного мозга, приводящими к нарушениям движений, чувствительности, речи, когнитивных функций [1].

За последние три десятилетия общемировые показатели заболеваемости и смертности от инсульта снизились. Однако во всех странах мира увеличилось абсолютное число людей, перенесших инсульт, а также умерших или оставшихся стойко инвалидизированными вследствие инсульта. Среди пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращается не более 3–23%; 85% пациентов требуется постоянная медико-социальная поддержка, а у 20–30% пациентов наблюдается глубокая инвалидизация. Начиная с 2016 г. инсульт является второй ведущей причиной смерти и инвалидизации в мире. С 2010 г. наблюдается рост глобальных показателей смертности и лет жизни с инвалидностью / нетрудоспособностью (DALY – годы жизни с инвалидностью / нетрудоспособностью) по причине инсульта. Самые высокие из них наблюдаются в странах Восточной Европы и Восточной Азии, при этом основная часть бремени инсульта (75% смертельных исходов и 81% DALY) приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [2, 3].

Эпидемиологические исследования Научного центра неврологии показали, что частота развития инсульта в России составляет 2,0–3,5 случая на 1000 жителей в год. Основанные на этих данных расчеты показывают, что ежегодно в стране происходит более 400 тыс. случаев инсульта, другими словами, примерно 1% взрослого населения когда-либо переносили острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1].

Высокий класс (I) и уровень доказательности (A) в отношении влияния на прогноз ишемического инсульта (ИИ) имеют 5 положений:

1) неотложная госпитализация больных с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с ОНМК;

2) назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты в первые 48 ч с момента появления первых симптомов заболевания;

3) проведение системного тромболизиса тщательно отобранным пациентам в первые 4,5 ч ИИ;

4) выполнение механической экстракции тромба с помощью стентов-ретриверов в первые 6–16 ч инсульта пациентам с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии (BCA) или проксимальных отделов (сегмент M1) средней мозговой артерии (СМА);

5) декомпрессивная гемикраниэктомия для лечения отека головного мозга, сопровождающегося смещением ствола мозга, при окклюзии СМА в течение первых 48 ч ИИ [4–6].

Однако строгие временные рамки и критерии отбора пациентов ограничивают реальную возможность проведения тромболизиса и тромбэктомии. В этой связи потребность в нейропротекционной терапии как альтернативном и широко доступном направлении при лечении ИИ по-прежнему велика [1, 7, 8].

Под нейропротекцией в проблематике ИИ подразумевается любая стратегия лечения, которая защищает нейроны от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращает, останавливает или замедляет повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые возникают при развитии необратимых изменений мозга [9].

К настоящему времени опубликовано значительное число работ, посвященных поиску эффективных нейроцитопротекторов, а также их внедрению в клиническую практику [10, 11]. Традиционно для большинства препаратов продемонстрированы положительные результаты

на экспериментальных моделях ИИ. Нейропротекционные препараты усиливают восстановление и эндогенную пластичность мозга, уменьшают повреждение мозга и улучшают функциональное восстановление после острой церебральной ишемии [12, 13]. Неудачи исследований нейропротекционных препаратов в клинических условиях обусловлены двумя группами причин: особенностями изучения нейропротекторов в условиях экспериментальных моделей инсульта, а также недостатками дизайна клинических исследований у пациентов. В первом случае принципиальным является тот факт, что модели церебральной ишемии у животных, на которых выявлялась эффективность препаратов, не в полной мере отражают условия возникновения инфаркта головного мозга у человека: последний является в значительной степени более гетерогенным, чем воспроизведенные в стандартизованных лабораторных условиях модели ишемии. Не менее важными являются и несовершенство методов прекращения кровоснабжения ткани мозга у животных (временная или постоянная окклюзия СМА), использование в доклинических исследованиях молодых, здоровых животных (в то время как большинство пациентов с инсультом относятся к популяции пожилых людей с сопутствующими заболеваниями: артериальная гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.). Безусловными недостатками доклинических и пилотных исследований нейропротекторов являлись использование препаратов у человека в недостаточно эффективной дозе или вне соответствующего «терапевтического окна», включение в исследование большого количества легких или тяжелых случаев ИИ [13, 14]. В конце 1990-х гг. группой представителей научных кругов и фармацевтической промышленности были представлены рекомендации по доклинической разработке нейропротекционных препаратов, направленные на устранение указанных недостатков (критерии STAIR) [15, 16]. Согласно результатам конференции STAIR XI «Top Priorities for Neuroprotection», термин «церебро(нейро)протекция» приравнен к термину «церебральная цитопротекция» и включает нейропротекцию (сохранение / защита нейронов либо в клеточных культурах, либо *in vivo*), глиопротекцию (сохранение / защита глиоцитов, прежде всего астроцитов, но также олигодендроглии) и васкулопротекцию (сохранение / защита гематоэнцефалического барьера и уменьшение сосудистой проницаемости) [17].

Высокая перспективность нейропротекции как метода лечения не вызывает сомнений. Одним из наиболее перспективных нейропротекционных препаратов является цитиколин [18–21]. Цитиколин – природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой моонуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пиродифосфата и холина. При пероральном приеме цитиколин быстро абсорбируется и в стенке кишечника, и печени, гидролизует на холин и цитидин. Эти вещества поступают в системный кровоток, проходят через гематоэнцефалический барьер и вновь соединяются, образуя в пределах центральной нервной системы цитиколин [22]. Фосфатидилхолин мембран клеток

головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФ-азы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани. Цитиколин также способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности [23]. В данной работе представлен собственный обобщенный клинический материал применения препарата цитиколин (Цересил® Канон) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Цель – оценить эффективность применения препарата цитиколин (Цересил® Канон) в остром периоде атеротромботического инсульта после проведения системного тромболизиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены результаты исследования, проведенного в НЦН в период 2018–2020 гг. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №1-2/18).

Группу исследования составили 43 пациента (27 мужчин и 16 женщин, средний возраст 62 ± 11 лет) с первичным атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст пациентов от 45 до 74 лет; первичный атеротромботический инсульт в бассейне ВСА, подтвержденный с помощью методов магнитно-резонансной томографии и ангиографии; проведение системного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) в первые 4,5 ч ИИ; оценка по шкале NIHSS в пределах от 6 до 20 баллов.

Критерии исключения были следующие (в том числе в анамнезе): интракраниальное кровоизлияние, черепно-мозговая травма, нейровизуализационные признаки опухоли головного мозга, эпилепсия, деменция, онкологические и соматические заболевания в стадии декомпенсации, заболевания крови, ВИЧ-инфекция, сифилис, алкоголизм и наркомания, отсутствие подписанного информированного согласия.

Пациенты поступали в стационар в первые 3,5 ч от дебюта инсульта. При этом 6 пациентов были госпитализированы ранее 90 мин, 17 – в период 90–150 мин, 20 – 150–180 мин от начала инсульта.

Пациенты были случайным образом распределены для получения цитиколина (Цересил® Канон) или стандартной терапии через 24 ч после реканализации (таблица). Рандомизация на 2 группы проводилась методом конвертов.

В 1-ю группу вошли 24 пациента (средний возраст 59 ± 12 лет; 17 мужчин, 7 женщин; оценка по шкале NIHSS после системного тромболизиса 12 (9; 14) баллов, которым в схему стандартного лечения был

● **Таблица.** Характеристика групп пациентов с атеротромботическим инсультом при рандомизации

● **Table.** Characteristics of groups of patients with atherothrombotic stroke during randomization

Показатель	Группа пациентов		p
	Группа, получающая цитиколин (Цересил® Канон), n (%)	Группа, получающая стандартную терапию, n (%)	
Средний возраст, лет ($M \pm m$)	59 $\pm$ 12	63 $\pm$ 12	0,443
Пол			
• мужчины	17 (70,8%)	10 (52,6%)	0,341
• женщины	7 (29,2%)	9 (47,4%)	
Индекс массы тела ($M \pm m$)	25,6 $\pm$ 3,8	25,7 $\pm$ 3,5	0,993
Курение	19 (79,2%)	14 (73,7%)	0,728
Злоупотребление алкоголем	9 (37,5%)	10 (52,6%)	0,368
Артериальная гипертония	22 (91,7%)	16 (84,2%)	0,640
Дислипидемия	10 (41,7%)	6 (31,6%)	0,542
Окклюзия ВСА	11 (45,8%)	7 (36,8%)	0,756
Стеноз ВСА более 50%	13 (54,2%)	12 (63,2%)	0,756
Постинфарктный кардиосклероз	3 (12,5%)	2 (10,5%)	1,000
Сахарный диабет	8 (33,3%)	4 (21,1%)	0,500
Объем инфаркта, см ³	7,7 $\pm$ 3,2	5,3 $\pm$ 3,8	0,799
Оценка по шкале NIHSS, баллы Me (25%; 75%)	12 (9; 14)	11 (8; 13)	0,845
Средний балл по шкале Рэнкина ($M \pm m$)	3,2 $\pm$ 1,6	3,0 $\pm$ 1,2	0,813
Индекс Бартел, баллы Me (25%; 75%)	42 (30; 53)	45 (40; 50)	0,647

добавлен цитиколин (Цересил® Канон) в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл в дозе 1 000 мг (по 4 мл внутривенно капельно в разведении до 200 мл 0,9% раствором натрия хлорида) 2 раза в день в течение 10 дней, затем – по 1 000 мг/сут (10 мл раствора для приема внутрь 100 мг/мл) внутрь перорально в течение 45 дней.

Группу сравнения составили 19 пациентов с атеротромботическим инсультом (средний возраст 63 $\pm$ 12 лет; 10 мужчин, 9 женщин; оценка по шкале NIHSS 11 (8; 13) баллов), которым после системного тромболизиса проводилась стандартная терапия, однако цитиколин (Цересил® Канон) не назначался.

Все пациенты получали стандартное лечение, включающее ацетилсалициловую кислоту, гипотензивную терапию, статины.

MPT головного мозга (MagnetomSymphony 1,5 Тл, Siemens, Германия) включала последовательности T1, T2, 3D-FLAIR. Объем инфаркта рассчитывался на изображениях FLAIR с использованием 3D-реконструкции.

Группы пациентов на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту, полу, факторам риска нарушений мозгового кровообращения, объему инфаркта мозга, а также по тяжести инсульта и функциональных нарушений.

Оценка состояния пациентов проводилась в динамике – на 1, 10 и 56-е сут. исследования. Оценивались выраженность неврологических нарушений по шкале NIHSS, функциональный статус и уровень инвалидизации по индексу Бартел, жизнедеятельность по модифицированной шкале Рэнкина. Проводились также стандартные лабораторные исследования (общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма).

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 22.0 (IBM, США) с применением стандартных критериев оценки статистической значимости. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовались среднее и стандартное отклонение, для описания количественных переменных с ненормальным распределением – медиана и квартили. При описании категориальных переменных использовались частота и доля. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 43 пациента прошли полный курс лечения. Побочных и нежелательных явлений при назначении цитиколина (Цересил® Канон) выявлено не было. Проводимая терапия хорошо переносилась пациентами и была оценена как безопасная.

Назначение цитиколина (Цересил® Канон) на динамику объема инфаркта мозга к концу курса лечения (56-е сут.) существенного влияния не оказывало. Объем инфаркта мозга в группах цитиколина (Цересил® Канон) и стандартного лечения при включении в исследование (7,7 $\pm$ 3,2 и 5,3 $\pm$ 3,8 см³ соответственно, $p = 0,799$) и к концу исследования существенно не различался между группами (6,4 $\pm$ 4,1 и 4,9 $\pm$ 3,5 см³ соответственно, $p = 0,683$).

Неврологическая симптоматика, оцененная по шкале NIHSS, у пациентов группы цитиколина (Цересил® Канон) составила 12 (9; 14) баллов до начала лечения, 8 (4; 12) баллов на 10-е сут. и 5 (2; 8) баллов на 56-е сут.; в группе стандартной терапии 11 (8; 13), 10 (7; 13), 8 (6; 11) баллов соответственно. Таким образом, к 56-м сут. регресс по шкале NIHSS составил в среднем 7 баллов в группе цитиколина (Цересил® Канон) и 3 балла в группе стандартной терапии, что показывает позитивное влияние цитиколина (Цересил® Канон) относительно стандартной терапии ($p \leq 0,05$).

В среднем индекс Бартел на 56-е сут. составил в группе цитиколина (Цересил® Канон) 73 (50; 95) балла и 55 (43; 70) баллов в группе базисной терапии ($p = 0,441$). Оценки функциональной активности по индексу Бартел

≥95 баллов через 55 дней в группе цитиколина (Цересил® Канон) достигли 9 (37,5%) пациентов, в группе стандартной терапии 4 (21,1%) пациента ($p = 0,324$).

Достижение функционального восстановления ($mRS \leq 1$ балла к 56-м сут. лечения) было зарегистрировано у 13 (54,2%) пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин (Цересил® Канон). Среди пациентов, которым после проведения системного тромболизиса цитиколин (Цересил® Канон) не назначался, данного показателя достигли 5 (26,3%) больных. Статистически значимых различий между группами установлено не было ($p = 0,119$).

Оценке $mRS \leq 2$ баллов к 56-м сут. лечения соответствовали 17 (70,8%) пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин (Цересил® Канон). В группе, в которой после проведения системного тромболизиса цитиколин (Цересил® Канон) не назначался, данному показателю соответствовали 7 (36,8%) пациентов. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,034$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доказательная база эффективности цитиколина представлена результатами кумулятивного метаанализа [24], в который были включены данные 1372 пациентов (789 – в группе цитиколина и 583 – в группе плацебо), перенесших ИИ с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом (оценка по шкале NIHSS ≥ 8 баллов). Продолжительность наблюдения составила 3 мес. Цитиколин применялся внутрь в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут, начиная с 1-х сут. инсульта. В группах цитиколина и плацебо сравнивалась вероятность (отношение шансов) полного восстановления, которое оценивалось по совокупности показателей (индекс Бартел ≥ 95 баллов, оценка по $mRS \leq 1$ балла и оценка по шкале NIHSS ≤ 1 балла). Полное восстановление было зарегистрировано у 25,2% пациентов в группе цитиколина и у 20,2% пациентов – в группе плацебо (отношение шансов 1,33, 95% ДИ 1,10–1,72, $p = 0,0043$). Наиболее эффективным было лечение цитиколином в дозе 2000 мг (в этой подгруппе доля пациентов, достигших полного восстановления, составила 27,9%). Вероятность полного восстановления при применении цитиколина увеличивалась на 33% в общей группе и на 38% – в группе терапии цитиколином в дозе 2000 мг по сравнению с плацебо. Смертность в группе цитиколина и плацебо не отличалась. Аналогичные результаты были получены Кохрановской группой по анализу данных при инсульте, которой был проведен метаанализ данных контролируемых исследований цитиколина у 1963 пациентов (1119 – в группе цитиколина, 844 – в группе плацебо) в первые 14 дней после развития ишемического или геморрагического инсульта. В метаанализе оценивался суммарный показатель смертности и инвалидизации, который в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно; отношение рисков 0,64, 95% ДИ 0,53–0,77, $p < 0,00001$). Однако в связи с гетерогенностью исследуемой группы был проведен

дальнейший анализ с учетом данных только 4 наиболее крупных исследований (с числом пациентов более 100). Были получены аналогичные значимые различия между группой цитиколина и плацебо (суммарный показатель смертности и инвалидности в группе цитиколина составил 54,8%, в группе плацебо – 64,7%, отношение рисков 0,70, 95% ДИ 0,58–0,85, $p = 0,0003$). Таким образом, применение цитиколина даже в течение первых 2 нед. после развития инсульта позволило снизить инвалидизацию и смертность на 10–12%. Различий по смертности в группе цитиколина и плацебо выявлено не было (14,8 и 15,2%, отношение рисков 0,93, 95% ДИ 0,72–1,21, $p = 0,6$).

В 2012 г. были опубликованы результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ICTUS [25, 26]. В исследование включались пациенты старше 18 лет (верхняя граница не была определена) с ИИ (подтвержденным с помощью нейровизуализации) полушарной локализации в течение первых 24 ч с момента развития неврологической симптоматики. Одним из критериев включения в исследование была выраженность неврологических нарушений, составившая не менее 8 баллов по шкале NIHSS. Основными неврологическими критериями исключения были угнетение уровня сознания до комы и признаки отека головного мозга с клинически значимым объемным воздействием на ствол мозга. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения цитиколином в дозе 2000 мг/сут (в течение первых 3 дней – внутривенно, затем – внутрь) или плацебо. Длительность периода лечения составляла 6 нед., за ним следовал период наблюдения длительностью еще 6 нед. Следует подчеркнуть, что при наличии соответствующих показаний пациентам разрешалось проведение системного тромболизиса. Первичной конечной точкой эффективности была частота клинического восстановления через 90 дней, которая оценивалась по комбинированному показателю, включавшему в себя оценку по 3 шкалам: NIHSS (0–1 балл), mRS (0–1 балл) и индексу Бартел (95–100 баллов). Вторичные конечные точки включали в себя частоту благоприятного функционального прогноза при оценке по отдельным шкалам через 3 мес. (NIHSS (≤ 1 балла), mRS (≤ 1 балла) и индексу Бартел (≥ 95 баллов)), абсолютное различие при оценке по шкале NIHSS через 3 мес. по сравнению с исходной оценкой, а также переменные безопасности и переносимости. В исследование были включены 2298 пациентов (1148 – в группу цитиколина и 1150 – в группу плацебо). Средний возраст пациентов составил $72,9 \pm 12,0$ лет, обе группы были сопоставимы по исходным популяционным факторам. При оценке первичной точки эффективности (комбинированный показатель восстановления) достоверных различий между группами выявлено не было, скорректированное отношение шансов составило 1,03 (95% ДИ 0,86–1,25). Также не было выявлено различий и при анализе вторичных точек эффективности. Была установлена гетерогенность эффекта лечения в зависимости от ряда факторов: применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет ($p = 0,001$), при инсульте умеренной тяжести

с оценкой по шкале NIHSS < 14 баллов ($p = 0,021$) и у пациентов, которым не проводился системный тромболизис ($p < 0,041$). Смертность в обеих группах не отличалась (19% в группе цитиколина и 21% в группе плацебо). Также не было продемонстрировано существенных различий между группами по частоте нежелательных явлений [26].

Среди возможных причин нейтрального результата исследования можно рассматривать как низкую оценку ожидаемого эффекта от лечения, так и особенность дизайна исследования, которые привели к низкой чувствительности по отношению к ожидаемому терапевтическому эффекту [26]. Факторами, повлиявшими на результаты исследования, являются возраст пациентов (70% пациентов были старше 70 лет), выраженность неврологических нарушений (оценка по шкале NIHSS была на 2 балла выше, чем в других исследованиях) и большая доля (46,3%) пациентов, которым проводился системный тромболизис (в рутинной практике тромболизис получают 5–15% пациентов). Последний факт находит отражение в выборе высокоспециализированных клиник, принявших участие в исследовании ICTUS. Косвенным свидетельством этого является результат анализа по подгруппам, согласно которому цитиколин был эффективнее у пациентов, которым не проводился системный тромболизис.

Основываясь на результатах исследования ICTUS, был обновлен метаанализ эффективности цитиколина при ИИ, при котором подтвержден общий благоприятный эффект препарата (отношение шансов 1,140 (95% ДИ 1,001–1,299) [27].

Последнее утверждение находит подтверждение при анализе наших собственных данных. Нами обследованы 43 пациента с атеротромботическим инсультом (27 мужчин и 16 женщин, средний возраст 62 ± 11 лет), которым проводился системный тромболизис. Из них 24 пациентам

(средний возраст 59 ± 12 лет; 17 мужчин, 7 женщин; оценка по шкале NIHSS после системного тромболизиса 12 (9; 14) баллов) в схему стандартного лечения был добавлен цитиколин (Цересил® Канон) 2 000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем – по 1 000 мг/сут внутрь перорально в течение 45 дней. В качестве группы сравнения (стандартной терапии) нами наблюдались 19 пациентов с ИИ (средний возраст 63 ± 12 лет; 10 мужчин, 9 женщин; оценка по шкале NIHSS 11 (8; 13) баллов), которым проводился системный тромболизис, однако цитиколин (Цересил® Канон) не назначался. Достижение легкой степени инвалидности и функциональной независимости ($mRS \leq 2$ балла через 55 дней после включения в исследование) было зарегистрировано у 70,8% пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин (Цересил® Канон). У пациентов, которым после проведения системного тромболизиса цитиколин (Цересил® Канон) не назначался, данный показатель составил 36,8%. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,034$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение пациентам с атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса препарата цитиколин (Цересил® Канон) в дозе 2 000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, а затем внутрь перорально по 1 000 мг/сут в течение 45 дней в составе стандартной терапии способствует положительной динамике функционального статуса.



Поступила / Received 11.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2025
Принята в печать / Accepted 04.07.2025

Список литературы / References

1. Пирадов МА, Танащян ММ, Максимова МЮ. *Инсульт: инновационные технологии в лечении и профилактике*. М: МЕДпресс-информ; 2024. 328 с. Режим доступа: <https://istina.msu.ru/publications/book/690789322/>.
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, Grupper MF, Rautalin I. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025;20(2):132–144. <https://doi.org/10.1177/17474930241308142>.
3. Martin SS, Aday AW, Allen NB, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2025;151(8):e41–e660. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001303>.
4. Powers WJ, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
5. Goyal M, Yu A, Menon BK, Dippel DWJ, Hacke W, Davis SM et al. Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(2):548–553. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.011426>.
6. Pérez-Mato M, López-Arias E, Bugallo-Casal A, Correa-Paz C, Arias S, Rodríguez-Yáñez M et al. New Perspectives in Neuroprotection for Ischemic Stroke. *Neuroscience*. 2024;550:30–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.02.017>.
7. Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>.
8. Zhu L, Su G, Li R, Ma T, Chen W, Song J et al. The role of hypoxia/ischemia preconditioning in ischemic stroke. *Neuroscience*. 2025;568:343–354. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.01.042>.
9. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacol*. 2008;55(3):363–389. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007>.
10. Пирадов МА, Танащян ММ, Домашенко МА, Сергеев ДВ, Максимова МЮ. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):41–50. Режим доступа: <https://annaly-nevrologii.com/pathID/article/view/154>.
11. Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Sergeev DV, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 1. Acute stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(1):41–50. (In Russ.) Available at: <https://annaly-nevrologii.com/pathID/article/view/154>.
12. Yanik T, Yanik B. Current neuroprotective agents in stroke. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2024;70(2):157–163. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2024.15287>.
13. Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):434–451. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0040-6>.
14. Narayan SK, Cherian SG, Phaniti PB, Chidambaram SB, Vasanthi AHR, Arumugam M. Preclinical animal studies in ischemic stroke: Challenges and some solutions. *Animal Model Exp Med*. 2021;4(2):104–115. <https://doi.org/10.1002/ame2.12166>.
15. Ford GA. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies. *Br J Pharmacol*. 2008;153(Suppl. 1):112–119. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707654>.
16. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR). Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*. 1999;30(12):2752–2758. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.12.2752>.

16. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, Hurn PD, Kent TA, Savitz SI, Lo EH. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke*. 2009;40(6):2244–2250. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.541128>.
17. Lyden P, Buchan A, Boltze J, Fisher M. Top Priorities for Cerebroprotective Studies-A Paradigm Shift: Report From STAIR XI. *Stroke*. 2021;52(9):3063–3071. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034947>.
18. Домашенко МА, Пирадов МА, Сергеев ДВ, Максимова МЮ. Применение цитиколина в остром периоде ишемического инсульта: от доказательной медицины к реальной клинической практике. *ПМЖ*. 2014;22(22):1609–1612. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_citikolina_v_ostrom_periode_ishemicheskogo_insulyta_ot_dokazatelynoy_mediciny_k_realnoy_klinicheskoy_praktike/. Domashenko MA, Piradov MA, Sergeev DV, Maksimova MYu. Use of citicoline in the acute period of ischemic stroke: from evidence-based medicine to real clinical practice. *RMJ*. 2014;22(22):1609–1612. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_citikolina_v_ostrom_periode_ishemicheskogo_insulyta_ot_dokazatelynoy_mediciny_k_realnoy_klinicheskoy_praktike/.
19. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Cosp XB. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013066. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013066.pub2>.
20. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022;75(s05):S1–S89. <https://doi.org/10.33588/rn.75s05.2022311>.
21. Zhao X, Huo X, Meng Y, Zhao R, Liu X, Chen J et al. The efficacy of different doses of citicoline in improving the prognosis of patients with acute ischemic stroke based on network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025;16:1529647. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1529647>.
22. Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 2008;5(4):167–177. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19122569/>.
23. Bustamante A, Giral D, Garcia-Bonilla L, Campos M, Rosell A, Montaner J. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem*. 2012;123(2):217–225. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x>.
24. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades J, Mercadal J, Lopez S et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–2857. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000038691.03334.71>.
25. Парфенов ВА. Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):71–76. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>. Parfenov VA. Citicoline for ischemic stroke: ICTUS trial. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>.
26. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, Diez-Tejedor E, Ferro J, Martinez-Vila E et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60813-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60813-7).
27. Secades J, Alvarez-Sabin J, Castillo J, Diez-Tejedor E, Martinez-Vila E, Rios J, Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984–1996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Ю. Максимова
 Концепция и дизайн исследования – М.Ю. Максимова
 Написание текста – М.Ю. Максимова, А.С. Айрапетова
 Сбор и обработка материала – А.С. Айрапетова
 Анализ материала – М.Ю. Максимова
 Редактирование – М.Ю. Максимова

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina Yu. Maximova
 Study concept and design – Marina Yu. Maximova
 Text development – Marina Yu. Maximova, Aleksandra S. Ayrapetova
 Collection and processing of material – Aleksandra S. Ayrapetova
 Material analysis – Marina Yu. Maximova
 Editing – Marina Yu. Maximova

Информация об авторах:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ncnmaximova@mail.ru
Айрапетова Александра Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; aairapetova@yandex.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Maximova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Neurology Department, Scientific Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; ncnmaximova@mail.ru
Aleksandra S. Ayrapetova, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; aairapetova@yandex.ru