

Д.В. СЕРГЕЕВ, к.м.н., М.А. ДОМАШЕНКО, к.м.н., М.А. ПИРАДОВ, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор  
 Научный центр неврологии, Москва

# ЦИТИКОЛИН ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ОТ ОСТРОГО ПЕРИОДА К РЕАБИЛИТАЦИИ

Применение эффективной патогенетической терапии ишемического инсульта – реперфузионных вмешательств – существенно ограничено необходимостью тщательного отбора пациентов и организации службы специализированной помощи. В связи с этим особое значение приобретают фармакологические методы лечения, направленные на поддержание жизнеспособности нейронов в зоне ишемии. К наиболее изученным и перспективным нейропротекторам относится цитиколин. Препарат улучшает исход у отдельных групп пациентов с острым ишемическим инсультом, а также оказывает благоприятный эффект в отношении когнитивных функций в восстановительном периоде. Кроме того, существуют свидетельства эффективности препарата в отношении восстановления функции верхней конечности у пациентов с гемиплегией. Цитиколин можно рекомендовать как в остром периоде ишемического инсульта, так и на этапе реабилитации.

## Ключевые слова:

*ишемический инсульт  
 нейропротекция  
 нейропластичность  
 реабилитация  
 когнитивные нарушения  
 цитиколин*

**П**оиск эффективной и доступной терапии пациентов с ишемическим инсультом остается ведущей проблемой сосудистой неврологии. На сегодняшний день удалось убедительно доказать эффективность методик лечения, направленных на восстановление кровотока в ишемизированной ткани: к ним относится внутривенный тромболитический тканевым активатором плазминогена, проведенный в течение 4,5 ч после начала инсульта [1, 4], а также внутрисосудистое вмешательство, направленное на удаление тромба при помощи специальных устройств-ретриверов, которое должно проводиться только после в/в тромболитического в период до 6 ч от появления симптомов инсульта [2]. Кроме того, эффективным в плане снижения летальности и инвалидизации является применение аспирина в первые 24–48 ч после начала инсульта. Пациентам с обширным ишемическим очагом, что сопровождается высоким риском вклинения, нарушения функции жизненно важных центров ствола мозга и смерти, показано проведение декомпрессионной гемикраниэктомии; при этом эффективность операции значительно выше при условии, что возраст пациента не превышает 60 лет и вмешательство проведено в первые 2 сут. от начала заболевания [3]. Также хирургическое вмешательство следует рассматривать при обширных инфарктах мозжечка

(декомпрессия задней черепной ямки) и при окклюзионной гидроцефалии (вентрикулярное дренирование). Само собой, пациенты в остром периоде инсульта нуждаются в активном лечении сопутствующих заболеваний и осложнений. Наконец, надлежащие организационные мероприятия – немедленное помещение пациента в специализированное отделение по лечению инсульта, где им занимается мультидисциплинарная команда – от невролога до реабилитолога, также значительно увеличивают шансы пациента на благоприятный исход.

***На сегодняшний день удалось убедительно доказать эффективность методик лечения, направленных на восстановление кровотока в ишемизированной ткани***

Таким образом, эффективные методы лечения инсульта весьма ограничены. Более того, реперфузионная терапия может быть проведена лишь у небольшой доли пациентов. Так, по данным Национального госпитального регистра США, в/в тромболитическую терапию в 2008 г. получили 3,5% пациентов, поступивших с первым инсультом (выборка составляла более 400 000 пациентов) [7]. Это связано с необходимостью жесткого отбора пациентов и организации скоординированной системы помощи пациентам с инсультом, что дает свои плоды: частота тромболитической в специализированных центрах и университетских клиниках значительно выше и достигает 22 [5] и даже 46% [6]. Тем не менее улучшение способов помощи пациентам с ишемическим инсультом сводится не только к оптимизации методики тромболитической терапии (она охватывает и разработку новых препаратов, и попытки оценить соотношение

«риск/польза» тромболизиса у конкретного пациента при помощи передовых методов нейровизуализации, и совершенствование работы экстренных служб, и др.), но и к поиску новых, более доступных подходов к лечению, одним из которых является использованием нейропротективных препаратов.

Если целью реперфузионной терапии является восстановление кровотока в пораженной ткани, то мишенью нейропротективных вмешательств являются биохимические реакции, которые приводят к повреждению и гибели клеток. При этом оба подхода к лечению направлены на спасение потенциально жизнеспособных нейронов, и, учитывая, что даже после восстановления кровотока некоторые механизмы ишемического повреждения по-прежнему остаются активными, разумным представляется комбинированное применение тромболитиков и нейропротекторов.

К основным точкам приложения нейропротективных препаратов относятся эксайтотоксичность, которая развивается вследствие притока в нейрон ионов кальция и активации протеазы мю-кальпаина; выброс свободных радикалов вследствие метаболизма арахидоновой кислоты с последующим перекисным окислением липидов мембран нейронов и апоптоз вследствие внутриклеточной активации каспаз после связывания с лигандами т. н. рецепторов клеточной гибели (FAS-рецептор и др.) [8]. Основная проблема нейропротективной терапии заключается в том, что действующие вещества, в большинстве своем эффективные на моделях ишемического инсульта у животных, не могут подтвердить свой эффект в исследованиях у человека. Данная проблема трансляции, или переноса результатов доклинических исследований в клинические условия, обусловлена следующими различиями между условиями исследований у животных и человека: гетерогенность популяции клинических исследований (пациенты с различным генезом и тяжестью инсульта, отличающиеся по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний и т. д., в отличие от однородной популяции лабораторных животных), отсутствие реперфузии у большинства пациентов, в отличие от восстановления кровотока после пережатия артерии у животных, и, наконец, слишком большое временное окно для применения нейропротективных препаратов у человека (до 2 сут. от появления симптомов) в отличие от нескольких минут в исследованиях у животных. Тем не менее с нейропротекцией обоснованно связываются большие надежды. Несмотря на описанные сложности, существуют препараты, наиболее близко подошедшие к рубежу отчетливо доказанной эффективности при остром ишемическом инсульте. К таким препаратам относится цитиколин (Цераксон®).

Цитиколин представляет собой естественный посредник при синтезе фосфолипидов – компонентов клеточных мембран нейронов [9]. Наличие у цитиколина ноотропных свойств было показано еще в 70-е гг. прошлого века [10, 11]. Как экспериментальные, так и клинические исследования, в которых в общей сложности участвовало более 11 000 пациентов с различными неврологическими заболеваниями, включая ишемический инсульт, про-

демонстрировали минимальную токсичность и хорошую переносимость препарата. Будучи натуральным компонентом клеток, цитиколин метаболизируется до веществ, естественных для организма. В дальнейшем было установлено, что цитиколин может оказывать нейропротективный эффект, что связано с его способностью предотвращать распад мембранных фосфолипидов при церебральной ишемии. Кроме того, было показано, что цитиколин способен восстанавливать активность митохондриальной АТФазы и мембранной Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, ингибировать активацию фосфолипазы А<sub>2</sub>, ингибировать экспрессию ряда белков апоптоза и ускорять разрешение отека головного мозга в ряде экспериментальных моделей [14].

***Пациентам с обширным ишемическим очагом, что сопровождается высоким риском вклинения, нарушения функции жизненно важных центров ствола мозга и смерти, показано проведение декомпрессионной гемикраниэктомии; при этом эффективность операции значимо выше при условии, что возраст пациента не превышает 60 лет и вмешательство проведено в первые 2 сут. от начала заболевания***

Таким образом, цитиколин может влиять на несколько звеньев ишемического каскада [15]. Это дало старт изучению цитиколина при острых повреждениях головного мозга – ишемическом инсульте (ИИ) и черепно-мозговой травме (ЧМТ) и, кроме того, при реабилитации после инсульта, когнитивных нарушениях разного генеза и болезни Паркинсона [12]. Были разработаны формы препарата как для парентерального введения, так и для приема внутрь. В ряде небольших исследований, проведенных в США, и в метаанализе нескольких исследований показана клиническая эффективность препарата при ишемическом инсульте. В 2012 г. были опубликованы результаты крупных исследований цитиколина у пациентов с острой ЧМТ (США) [13] и ишемическим инсультом (Европа) [6]. В обоих исследованиях была продемонстрирована высокая безопасность и хорошая переносимость препарата. У пациентов с ЧМТ различной степени тяжести (n = 1 213) частота благоприятного исхода при оценке по Расширенной шкале исходов Глазго не отличалась в группах цитиколина и плацебо. В исследовании у пациентов с ишемическим инсультом (исследование ICTUS), которое проходило преимущественно в университетских клиниках с участием 2 298 пациентов, поступивших в первые сутки от начала заболевания, преимущества цитиколина в сравнении с плацебо в плане улучшения функционального исхода выявлено не было. Однако следует отметить, что в этом исследовании необычайно много пациентов получали в/в тромболитическую терапию (46%), в связи с чем существует вероятность, что эффект цитиколина не удалось продемонстрировать на фоне эффекта тромболитической терапии – наиболее эффективного на данный момент метода лечения ишемического инсульта.

Это предположение отчасти подтверждается тем, что при анализе данных пациентов, которым не проводилась тромболитическая терапия, был доказан благоприятный эффект цитиколина. Кроме того, аналогичные результаты были получены и для пациентов с инсультом средней и легкой степени тяжести (исходная оценка по шкале NIHSS <14 баллов), что можно объяснить наличием у этой группы большего объема потенциально жизнеспособной ткани мозга – точки приложения любых нейропротективных и реперфузионных вмешательств – по сравнению с пациентами с тяжелым инсультом. В целом, хотя условия этого исследования не отражают стандартную клиническую практику, можно предположить, что цитиколин (Цераксон®) может оказывать благоприятный эффект в плане восстановления у пациентов с ишемическим инсультом в отсутствие тромболитической терапии и при легкой и умеренной выраженности неврологического дефицита.

Однако сфера применения цитиколина при лечении инсульта не может ограничиваться только острым периодом. Интерес к цитиколину для лечения пациентов в периоде восстановления обусловлен появлением данных о его положительном воздействии на память [16]. Было показано, что длительное применение цитиколина на модели у животных улучшало функциональное восстановление [24], что, вероятно, связано с увеличением плотности дендритных соединений, и это подобное увеличение нейропластичности может быть связано с улучшением когнитивных функций. Эффект цитиколина в отношении когнитивных функций исследовался у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушением памяти разной степени выраженности (в т. ч. и у лиц с болезнью Альцгеймера). Так, в крупном исследовании у 349 пациентов в возрасте старше 65 лет с жалобами на снижение памяти, но без деменции (оценка по шкале MMSE  $\geq$ 21 балла), у которых отсутствовали сосудистые очаги поражения головного мозга по данным нейровизуализации, прием цитиколина внутрь в дозе 1 г/сут сопровождался повышением среднего балла по MMSE через 9 мес. [26]. Это может свидетельствовать о том, что цитиколин (Цераксон®) может замедлять прогрессирование когнитивных нарушений.

**Основная проблема нейропротективной терапии заключается в том, что действующие вещества, в большинстве своем эффективные на моделях ишемического инсульта у животных, не могут подтвердить свой эффект в исследованиях у человека**

Известно, что у пациентов, перенесших инсульт, когнитивные нарушения в течение полугода после заболевания развиваются, по разным оценкам, с частотой от 44 до 74% [19, 20, 21], и наличие ишемического инсульта в анамнезе является фактором риска когнитивных нарушений и сосудистой деменции [22]. Таким образом, нейропротективная терапия и лечение, направленное на улуч-

шение нейрональной пластичности после инсульта, являются важными факторами, позволяющими снизить риск деменции [23, 25].

**Благодаря тому, что цитиколин может влиять на различные этапы ишемического повреждения, в клинической практике он демонстрирует эффект как в остром периоде инсульта, так и на этапе реабилитации, стимулируя при этом восстановление когнитивных, а также двигательных функций**

Одна из первых масштабных оценок безопасности и возможных эффектов в отношении когнитивных функций пациентов, перенесших инсульт, была проведена Alvarez-Sabín et al. [18]. В исследование было включено 347 пациентов спустя 6 нед. после впервые развившегося ишемического инсульта, без предшествующего когнитивного дефицита и без грубой афазии. Средняя оценка выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS составила 14 баллов. Пациенты в открытом рандомизированном исследовании получали цитиколин в дозе 1 г/сут внутрь или плацебо в течение 12 мес. Была подтверждена высокая безопасность препарата (нежелательные явления развились только у 2,3% пациентов и не приводили к досрочному прекращению участия в исследовании). При оценке когнитивных функций с помощью набора нейропсихологических тестов через 6 и 12 мес. после инсульта в группе цитиколина отмечалось более выраженное, чем в группе плацебо, улучшение когнитивных функций (в частности, в отношении внимания и исполнительных функций и ориентации во времени). Таким образом, несмотря на ряд ограничений исследования (отсутствие «ослепления» и оценки наличия депрессии у пациентов), в нем было продемонстрировано, что цитиколин может использоваться в качестве безопасного препарата для улучшения когнитивных функций в период реабилитации после ишемического инсульта.

Результаты 14 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований цитиколина у пациентов с когнитивными, эмоциональными и поведенческими нарушениями вследствие сосудистых поражений головного мозга обобщены в метаанализе [17]. Средний возраст пациентов в этих исследованиях превышал 60 лет. Эффект цитиколина или плацебо в отношении внимания, памяти, поведения и общего клинического впечатления при применении от 20 дней до 12 мес. оценивался в группах численностью от 217 до 924 пациентов, и было установлено, что цитиколин оказывает положительное влияние на память и поведение. Кроме того, была еще раз подтверждена хорошая переносимость препарата. В целом статистически значимый положительный эффект был продемонстрирован в 9 из 14 этих исследований.

Наконец, имеются данные о том, что в ходе реабилитации после инсульта цитиколин может оказывать благоприятный эффект на восстановление моторной функции

[29], что также, вероятно, связано с его влиянием на процессы нейропластичности. В серии двойных слепых исследований, проведенных японскими учеными, изучалось влияние цитиколина на восстановление движений у пациентов с гемиплегией вследствие ишемического или геморрагического инсульта. В первом исследовании [27] участвовало 165 пациентов, перенесших инсульт в течение 12 мес. (в основном менее 3 мес. назад) и получавших цитиколин в дозе 1,0 или 0,25 г/сут в/в или плацебо в течение 8 нед. на фоне стандартной программы двигательной реабилитации. В обеих группах цитиколина отмечалось более выраженное восстановление движений верхней конечности в сравнении с группой плацебо, причем эффект проявлялся в течение первых 4 нед.

В последующее исследование [28], дизайн которого был модифицирован с учетом ранее полученных результатов, было включено 258 пациентов с гемиплегией, которые перенесли инсульт в течение последних 12 мес. (в

основном менее 3 мес. назад) и получали цитиколин в дозе 1 г/сут в/в в течение 8 нед. Был получен стойкий результат – как и в предыдущем исследовании, более выраженное восстановление отмечалось в группе цитиколина для верхней конечности. Различия в эффекте для верхней и нижней конечности можно объяснить различными темпами их восстановления. При этом эффект цитиколина отмечался и у пациентов с длительно существующей гемиплегией (более 5 мес. от инсульта), т. е. фактически при неэффективной реабилитации.

Таким образом, цитиколин (Цераксон®) может считаться одним из наиболее изученных нейропротективных препаратов. Благодаря тому, что он может влиять на различные этапы ишемического повреждения, в клинической практике препарат демонстрирует эффект как в остром периоде инсульта, так и на этапе реабилитации, стимулируя при этом восстановление когнитивных, а также двигательных функций.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. 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*. 2013. 44: 870-947.
2. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015. 46: 3020-3035.
3. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeknecht P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007. 6: 215-222.
4. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29. 384(9958): 1929-35.
5. Kahn J, Viereck J, Kase C et al. The use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Emerg Med*. 2005. 29: 273-277.
6. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012 Jul 28. 380(9839): 349-57.
7. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Rabinstein AA. Utilization of intravenous thrombolysis is increasing in the United States. *Int J Stroke*. 2013 Dec. 8(8): 681-8.
8. Grupke S, Hall J, Dobbs M, Bix GJ, Fraser JF. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: from review to preview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Feb. 129: 1-9.
9. Kennedy E. Sailing to Byzantium. *Ann. Rev. Biochem*. 1992 61: 1-28.
10. Watanabe S, Kono S, Nakashima Y et al. Effects of various cerebral metabolic activators on glucose metabolism of brain. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn*. 1975. 29: 67-76.
11. Martinet M, Fonlupt P, Pacheco H. Effects of cytidine-5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther*. 1973. 239: 52-61.
12. Secades J, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*. 1995. 17 (Suppl. B): 1-54.
13. Zafonte R, Bagiella E, Ansel B et al: Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA*. 2012. 308: 1993-2000.
14. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol* 2011. 52(Suppl 2): S1-S62.
15. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *NeurochemInt*. 2012. 60: 310-317.
16. Grieb P. Citicoline: A Food That May Improve Memory. *Med. Sci. Rev*. 2015. 2: 67-72.
17. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioral disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005. 2: CD000269.
18. Alvarez-Sabín J, Ortega G, Jacas C et al: Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc. Dis*. 2013. 35: 146-54.
19. Tham W, Auchus AP, Thong M, Chang HM, Wong MC, Chen CP: Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*. 2002. 203-204: 49-52.
20. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM: Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol*. 2001. 8: 621-627.
21. Rasquin SMC, Verhey FRJ, van Oostenbrugge RJ, Lousberg R, Lodder J: Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004. 75: 1562-1567.
22. Jaillard A, Grand S, François Le Bas J, Hommel M: Predicting cognitive dysfunctioning in non-demented patients early after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010. 29: 415-423.
23. Reitz C, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB: Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia. The Rotterdam study. *Stroke*. 2008. 39: 36-41.
24. Hurtado O, Cárdenas A, Pradillo JM, Morales JR, Ortego F, Sobrino T, Castillo J, Moro MA, Lizasoain I: A chronic treatment with CDPcholine improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007. 26: 105-111.
25. Alvarez-Sabín J, Román GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*. 2011 Jan. 42(1 Suppl): S40-3.
26. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013. 8: 131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.
27. Hazama T, Hasegawa T, Ueda S, Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia. *Int J Neurosci*. 1980. 11(3): 211-25.
28. Ueda S, Hasegawa T, Ando K et al. Evaluation of the pharmacological effect of CDP-choline injection in post-stroke hemiplegia. Double-blind comparative study using the Hemiplegia Function Test (12-grade evaluation method). *Strides of Medicine*. 1994. 170: 297-314.
29. Secades JJ. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature. *Rev Neurol*. 2012 Feb 1. 54(3): 173-9.