

УДК 616.975:616-045

НИКОНОВ В.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ЗОЗУЛЯ И.С.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

МИРОНЕНКО Т.В.

Луганский государственный медицинский университет

ОСТРЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТИКОЛИНОВ

Резюме. Проведено сравнительное изучение клинической эффективности двух цитиколинов — Цераксона и препарата Нейроксон® (Корпорация «Артериум»). Полученные результаты на достаточном количестве обследуемых больных свидетельствуют о равноценной эффективности данных препаратов у больных с острым ишемическим инсультом, что позволяет рекомендовать препарат Нейроксон® для широкого внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: ишемический инсульт, цитиколины, Цераксон, Нейроксон®, сравнительная эффективность.

Острый период ишемического инсульта — это непрерывный процесс, в результате которого ежеминутно погибает 2 миллиона нейронов, и лечебные мероприятия в период терапевтического окна должны быть направлены на восстановление выживаемости мозговой ткани [1, 2].

В настоящее время существует два важных направления лечения ишемического повреждения мозга.

Первое направление подразумевает восстановление проходимости инфарктзависимой артерии с помощью тромболитика — рекомбинантного активатора плазминогена (альтеплазы). Введение альтеплазы после появления симптомов ишемического инсульта способствует более полному восстановлению ишемизированного участка мозга при определенном риске геморрагических осложнений. Недавние исследования показали, что эффективность тромболитической терапии сохраняется в течение 4,5 часа. В то же время значительное число ограничений уменьшает до нескольких процентов количество пациентов, которым можно проводить безопасный тромболитик [4, 6, 8].

Второе направление, и оно не менее важно, чем первое, — лечение в остром периоде представляет собой нейропротекторную терапию, которую можно и нужно проводить во всех случаях ишемического повреждения мозга. Более того, нейропротекторная терапия позволяет увеличить время проведения тромболитической терапии [5, 7].

В последние десятилетия активно ведется поиск препаратов, способных оказать нейропротекторный эффект, и, как правило, оценивались препараты, действующие на те или иные звенья ишемического каскада. Одни из них были эффективны в эксперименте, но недостаточно эффективны в клинических условиях, другие — недостаточно активны и в клинике, и в эксперименте [11, 13].

В клинической практике с определенным успехом используется нейропротектор цитиколин. Он представляет собой цитидин-5'-дифосфохолин и состоит из двух компонентов — холина и цитидина, связанных дифосфатным мостиком. По своей структуре цитиколин является промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина, одного из важных компонентов клеточной мембраны [4, 10, 12].

В условиях ишемического повреждения мозга цитиколин усиливает ресинтез фосфолипидов клеточной мембраны, что приводит к репарации и стабилизации мембран нейронов, органелл и митохондрий. Отмечено, что под воздействием этого препарата происходит восстановление и других фосфолипидов клеточных мембран. Одновременно цитиколин способствует повышению уровня глутатиона и активности глутатионредуктазы, усиливая тем самым уровни антиоксидантной защиты [3, 9]. Немаловажную роль играет и определенное противоотечное действие препарата. В отличие от многих нейропротекторов, применяемых в клинике, цитиколин, по данным многоцентровых исследований, проводимых в Японии, Испании, Франции, Украине, действительно способствует уменьшению повреждения мозга при ишемии [15].

В настоящее время в нашей стране, кроме широко используемых цитиколинов под торговым названием Цераксон и сомазина, появился отечественный цитиколин — Нейроксон®. Эффективность его доказана в недавно проведенном многоцентровом исследовании.

Целью исследования было сравнительное изучение эффективности цитиколинов — Цераксона и препарата Нейроксон® у больных острым ишемическим инсультом.

Исследование проводилось у больных острым ишемическим инсультом, доставленных бригадами СМП в нейрососудистое отделение ХГКБСНМП в первые 12 часов от начала заболевания.

Обследовано 60 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст составил $49,5 \pm 3,0$ года), которые были разделены на две равные группы. Первая группа получала Цераксон в дозе 1000 мг, вторая — Нейроксон® (отечественный цитиколин производства Корпорации «Артериум») в аналогичной дозе. Кроме этого, лечение в обеих группах проводилось согласно международным рекомендациям. Препараты, близкие по механизму действия к цитиколинам, пациентам не вводились.

Изучение терапевтической эффективности было проведено в рамках рандомизированного исследования. Включение пациентов в исследование проводилось с учетом этических норм после тщательной оценки всех пунктов протокола исследования.

Верификация диагноза проводилась на основании данных объективного обследования и визуализации с помощью КТ, МРТ. Степень нарушений неврологических функций оценивалась в баллах по шкалам NIHSS, МРМІ, Бартел и др. Исследование проводилось в первые часы после поступления, на 5–7-е и 15-е сутки пребывания в стационаре (табл. 1, 2).

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Группа препарата Цераксон	Группа препарата Нейроксон®
Средний возраст (годы)	$49,0 \pm 2,1$	$48,8 \pm 3,2$
Количество пациентов с поражением левого/правого полушария	14/16	17/13
Время от возникновения инсульта до поступления в стационар	$6,3 \pm 5,8$	$5,8 \pm 5,0$
Средний балл по NIHSS в день поступления	$13,1 \pm 1,2$	$13,8 \pm 1,8$
Средний балл по шкале Ренкина в день поступления	$3,6 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,9$

Таблица 2. Динамика баллов по шкале NIHSS в зависимости от времени начала лечения

Время от начала лечения, часы	Сутки		
	1-е	7-е	15-е
0–3	$13,6 \pm 6,3$	$7,1 \pm 3,4$	$6,0 \pm 2,0$
3–6	$13,8 \pm 4,1$	$8,2 \pm 2,1$	$7,0 \pm 2,3$
6–12	$14,4 \pm 2,8$	$10,1 \pm 1,1$	$9,4 \pm 2,2$

Таблица 3. Сравнительная эффективность восстановления неврологических функций в обеих группах

Препарат (группы)	Оригинальная шкала, баллы			Шкала NIHSS, баллы			Шкала МРМІ, баллы		
	До лечения	7-е сутки	15-е сутки	До лечения	7-е сутки	15-е сутки	До лечения	7-е сутки	15-е сутки
Цераксон, n = 29	$34,2 \pm 0,9$	$40,1 \pm 1,0$	$45,3 \pm 1,8$	$13,80 \pm 0,75$	$8,3 \pm 1,9$	$7,2 \pm 1,1$	$6,09 \pm 1,10$	$9,03 \pm 0,90$	$12,2 \pm 1,0$
Нейроксон®, n = 29	$33,4 \pm 1,0$	$41,3 \pm 1,5$	$44,9 \pm 1,9$	$13,10 \pm 0,95$	$8,5 \pm 1,5$	$7,8 \pm 1,3$	$6,1 \pm 1,3$	$9,04 \pm 0,89$	$12,8 \pm 1,9$

Таблица 4. Сравнительная эффективность восстановления когнитивных функций у пациентов контрольной и основной групп

Препарат (группы)	Оценка психического статуса по MMSE, баллы			Тест Ходкинсона, баллы		
	До лечения	7-е сутки	15-е сутки	До лечения	7-е сутки	15-е сутки
Цераксон, n = 29	$17,4 \pm 1,3$	$20,0 \pm 1,1$	$22,3 \pm 1,9$	$8,0 \pm 0,9$	$10,1 \pm 1,2$	$12,3 \pm 1,4$
Нейроксон®, n = 29	$16,6 \pm 1,4$	$20,1 \pm 1,7$	$21,9 \pm 1,3$	$8,10 \pm 0,85$	$11,1 \pm 1,4$	$12,8 \pm 1,6$

Результаты и обсуждение

При поступлении в отделение неврологические нарушения тяжелой степени были у 20 пациентов, очень тяжелые — у 12, средней тяжести — у 18 и у 10 больных отмечалась легкая степень. Оценка состояния больных по шкале Ренкина была следующей: тяжелая инвалидизация — у 15, средней тяжести — у 30 и у 15 — легкая инвалидизация.

При неврологическом осмотре у 83,15 % пациентов выявлены двигательные нарушения, у 92 % — нарушения координации и у 85 % — нарушения чувствительности. В 55 % случаев отмечена моторная, сенсорная или смешанная афазия. По шкале MMSE у 78 % больных отмечались когнитивные нарушения ($25,1 \pm 0,5$ балла). Индекс Бартел составлял $77,1 \pm 1,9$ балла. Тяжесть инсульта составляла в среднем $6,10 \pm 0,09$ балла.

После проведенного лечения цитиколинами (Нейроксон® и Цераксон) практически у всех больных состояние значительно улучшилось, что заключалось в постепенном регрессе симптоматики.

Следует отметить, что эти положительные сдвиги были более выражены у лиц, которым лечение начато в первые 60 минут с момента поступления, и у пациентов молодого возраста. Это свидетельствует о том, что лечение цитиколинами необходимо начинать уже на догоспитальном этапе, а доза препарата у лиц пожилого возраста должна достигать до 2000 мг в сутки. Последнее относится и к пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением заболевания.

Динамика состояния больных представлена в табл. 3, 4.

Как видно из представленных данных, в обеих группах отмечается практически одинаковая динамика показателей и разница между ними статистически незначима.

Аналогичные данные мы получили и при исследовании когнитивных функций у обследованных пациентов. Эти данные представлены в табл. 4, где также разница между группами по эффективности незначительна.

Необходимо также отметить, что при анализе влияния Цераксона и препарата Нейроксон® у обследованных пациентов выявлена значительная положительная

динамика уже к 7-му дню болезни, которая сохранялась на 15-е сутки болезни.

Эти данные подтверждают высокую эффективность препарата Нейроксон® при лечении острого ишемического повреждения мозга.

Необходимо отметить, что как в группе Цераксона, так и в группе сравнения один и два больных были исключены из исследования. В первом случае (Цераксон) и во втором (Нейроксон®) возникли тромбоэмболические осложнения (ТЭЛА) с переводом пациентов в ОРИТ, один больной (Нейроксон®) был досрочно выписан из стационара и вышел из исследования.

Как мы уже говорили, у 5 больных (Цераксон) и 6 больных (Нейроксон®) из-за крайне тяжелого состояния доза вводимого цитиколина была увеличена до 2000 мг/сутки к концу первых суток пребывания в стационаре.

Это увеличение дозы позволило стабилизировать состояние пациентов без возникновения каких-либо побочных эффектов, что в конечном итоге свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности высоких доз цитиколинов при лечении ишемических поражений мозга.

При оценке влияния обоих препаратов на динамику показателей МРТ и КТ выявлено, что под влиянием лечения отмечена положительная динамика, которая выражалась в уменьшении признаков отека мозга, зоны пенумбры и объема очага поражения. У пациентов с более тяжелым течением заболевания также отмечена значимая положительная динамика по данным МРТ и КТ, которая коррелировала с клиническими данными.

При оценке уровня сознания у больных обеих групп получены следующие результаты, которые представлены на диаграммах (рис. 1, 2).

Как видно из представленных диаграмм, под влиянием цитиколинов (Цераксон, Нейроксон®) динамика восстановления сознания была практически одинаковой, что также коррелировало с регрессом неврологической симптоматики. Аналогичные данные получены при анализе динамики объема поражения мозга под влиянием лечения (рис. 3).

Таким образом, применение цитиколинов значительно улучшает состояние больных с острым ишемическим инсультом, что выражается в статистически значимом уменьшении общей неврологической сим-

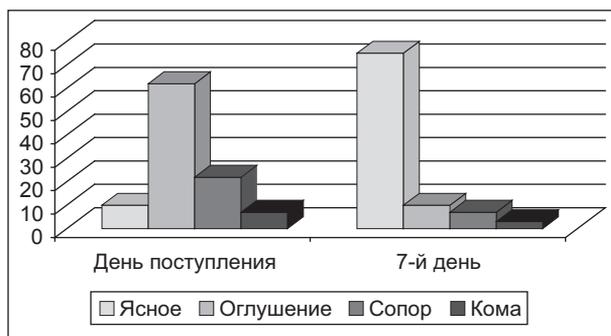


Рисунок 1. Динамика уровней сознания в группе, получавшей Цераксон

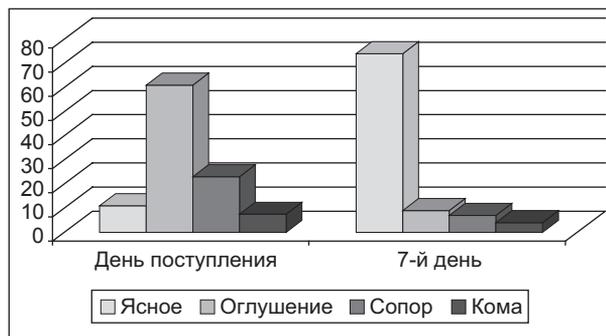


Рисунок 2. Динамика уровней сознания в группе, получавшей Нейроксон®

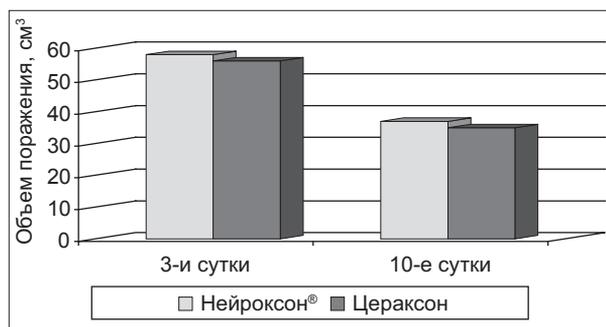


Рисунок 3. Динамика объема поражения мозга под влиянием лечения по данным МРТ, КТ

птоматики, восстановлении сознания, когнитивных функций мозга, эмоциональной сферы.

Сравнение эффективности обоих цитиколинов — Цераксона и препарата Нейроксон® свидетельствует, что отечественный цитиколин Нейроксон® производства Корпорации «Артериум» по всем параметрам не отличается от Цераксона по эффективности и в такой же мере влияет на течение острого ишемического поражения мозга. Под влиянием препарата Нейроксон® улучшается кровообращение, нейрометаболизм, уменьшаются признаки отека мозга, доза вводимого препарата может быть увеличена у пациентов с тяжелым течением заболевания и у пациентов, доставленных в стационар в более поздние сроки от начала заболевания. Увеличение дозы препарата Нейроксон® в этих случаях способствовало стабилизации состояния больных и предупреждало развитие осложнений. Раннее включение в терапию ишемического инсульта адекватных доз цитиколинов приводит к значительному клиническому улучшению, к уменьшению инвалидизации, повышает качество жизни пациентов. Очевидно, что Нейроксон®, с учетом его эффективности, необходимо вводить в как можно более ранние сроки, то есть на догоспитальном этапе.

Список литературы

1. Винчук С.М., Мохнач В.О., Прокопів М.М. та ін. Нейропротекторна терапія в гострий період ішемічного інсульту // Міжнар. неврол. журн. — 2008. — № 4(20). — С. 42-48.
2. Мищенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. // Судинні захворювання головного мозку. — 2008. — № 2. — С. 3-7.
3. Пирадов М.А. Інтенсивна терапія інсульту: взгляд на проблему // Анналы клин. и эксперим. неврологии. — 2007. — № 1(1). — С. 17-22.

4. Фишер М., Шибитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. — 2001. — № 1. — 21-33.
5. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // *Neurochem. Res.* — 2005. — 30(1). — 15-23.
6. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem.* — 2002. — 80(1). — 12-23.
7. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — 247(2). — 121-129.
8. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // *Stroke.* — 1999. — 30(7). — 1464-1471.
9. Arakawa S., Perera N., Donnan G.A. Neuroprotection in stroke // *ACNR.* — 2005. — 5(5). — 10-11.
10. Barber P.A., Darby D.G., Desmond P.M. et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI // *Neurology.* — 1998. — 51(2). — 418-426.
11. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian LA, Schwiderski U.E.; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology.* — 2001. — 57(9). — 1595-1602.
12. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // *Altern. Med. Rev.* — 2004. — 9(1). — 17-31.
13. Corso E.A., Arena M., Ventimiglia A. et al. CDP choline in cerebral vasculopathy: clinical evaluation and instrumental semeiology // *Clin. Ten.* — 1982. — 102(4). — 379-386.
14. Culebras A. Stroke is preventable catastrophic disease // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». — 2007. — С. 75-76.
15. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke.* — 2002. — 33(12). — 2850-2857.

Получено 10.05.12 □

Ніконов В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти
Зозуля І.С.Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупіка, м. Київ

Міроненко Т.В.

Луганський державний медичний університет

**ГОСТРИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ: ПОРІВНЯЛЬНА
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИТИКОЛІНІВ**

Резюме. Проведено порівняльне вивчення клінічної ефективності двох цитиколінів — Цераксону й препарату Нейроксон® (Корпорація «Артеріум»). Отримані результати на достатній кількості обстежуваних хворих свідчать про рівноцінну ефективність даних препаратів у хворих із гострим ішемічним інсультом, що дозволяє рекомендувати препарат Нейроксон® для широкого впровадження в клінічну практику.

Ключові слова: ішемічний інсульт, цитиколіни, Цераксон, Нейроксон®, порівняльна ефективність.

Nikonov V.V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
Zozulya I.S.National Medical Academy of Postgraduate Education,
named after P.L. Shupik, Kyiv

Mironenko T.V.

Lugansk State Medical University, Ukraine

**COMPARATIVE EFFICACY OF CITICOLINE
IN TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE**

Summary. There was carried out a comparative study of clinical efficacy of two citicolines — Ceraxon and Neuroxon® (Corporation «Arterium»). The findings obtained in fair number of patients testify to equal efficacy of these drugs in patients with acute ischemic stroke that enables to recommend Neuroxon® for wide implementation in clinical practice.

Key words: ischemic stroke, citicolines, Ceraxon, Neuroxon®.