

Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями

Боголепова А.Н.^{1,2}, Бурд С.Г.^{1,2}, Лебедева А.В.^{1,3}, Коваленко Е.А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³Россия, 115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения цитиколина (Церсил® Канон) у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями.

Пациенты и методы. Обследовано 33 пациента (возраст 45 лет и старше), перенесших первичный полушарный ишемический инсульт, с наличием жалоб на снижение памяти и других когнитивных функций. Когнитивный статус оценивался по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). С помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии определяли наличие расстройств тревожно-депрессивного спектра. Все пациенты в течение 3 мес получали раствор цитиколина (Церсил® Канон) для приема внутрь в дозе 1000 мг/сут.

Результаты и обсуждение. На фоне приема цитиколина отмечалось статистически значимое снижение выраженности когнитивных расстройств ($p < 0,001$). Динамику положительных изменений в когнитивном статусе пациентов отражало увеличение медианы показателя по шкале КШОПС с 26 [25; 27,5] до 28 [26,5; 29] и по шкале MoCA с 23 [21; 25] до 25 [22; 26] баллов. Отмечено уменьшение числа пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. Нежелательных явлений и побочных эффектов у пациентов выявлено не было.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что цитиколлин (Церсил® Канон), выпускаемый в виде раствора для приема внутрь, обладает хорошей переносимостью, способствует улучшению когнитивных функций и аффективной сферы у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: инсульт; постинсультные когнитивные нарушения; депрессия; тревога; цитиколлин.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для ссылки: Боголепова АН, Бурд СГ, Лебедева АВ, Коваленко ЕА. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-43-48

Experience with citicoline in patients with post-stroke cognitive impairment

Bogolepova A.N.^{1,2}, Burd S.G.^{1,2}, Lebedeva A.V.^{1,3}, Kovalenko E.A.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ³Research Institute for Health Care and Medical Management, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

³9, Sharikopodshpnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Objective: to investigate the efficacy and safety of citicoline (Ceresil® Canon) in patients with post-stroke cognitive impairment.

Patients and methods. Examinations were made in 33 patients aged 45 years and older who had experienced primary ischemic hemispheric stroke with complaints of a decline in memory or other cognitive functions. The cognitive status was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The presence of anxiety-depressive spectrum disorders was determined on the Hospital Anxiety and Depression Scale. All the patients received citicoline (Ceresil® Canon) oral solution at a dose of 1000 mg/day for 3 months.

Results and discussion. Citicoline administration showed a statistically significant reduction in the severity of cognitive impairment ($p < 0.001$). The time course of positive changes in the cognitive status of patients was reflected by an increase in the median score on the MMSE from 26 [25; 27.5] to 28 [26.5; 29] and on MoCA from 23 [21; 25] to 25 [22; 26]. There was a decline in the number of patients with anxiety-depressive disorders. No adverse events or side effects were found in the patients.

Conclusion. The findings suggest that citicoline (Ceresil® Canon) produced as an oral solution is well tolerated and improves cognitive functions and affective sphere in patients in the recovery period of ischemic stroke.

Keywords: stroke; post-stroke cognitive impairment; depression; anxiety; citicoline.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova AN, Burd SG, Lebedeva AV, Kovalenko EA. Experience with citicoline in patients with post-stroke cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-43-48

Данные мировой статистики свидетельствуют о том, что инсульт по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций по показателям заболеваемости и смертности населения. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней, в 2017 г. было зарегистрировано 11,9 млн инсультов, при этом число летальных исходов составило 6,2 млн [1].

Особую медико-социальную значимость проблемы инсульта определяет высокая степень инвалидизации пациентов. Только 20% больных, перенесших ишемический инсульт, могут справиться с прежней трудовой нагрузкой. В 20% случаев у пациентов, перенесших инсульт, сохраняются остаточные явления в виде двигательных расстройств, а у трети больных возникают сложности с выполнением привычных бытовых действий [2]. Высокая степень инвалидизации сохраняется за счет стран с низким и средним уровнем дохода [1, 3].

Среди последствий инсульта особого внимания заслуживают когнитивные нарушения (КН), которые вносят существенный вклад в инвалидизацию больных. Частота встречаемости постинсультных КН (ПИКН) довольно высока и в ряде исследований достигает 96% [4–6]. Примерно у трети больных наблюдается постинсультная деменция, которая увеличивает риск развития повторного инсульта, затрудняет восстановление повседневной активности, снижает приверженность терапии и приводит к социальной дезадаптации больных [5, 7].

Помимо КН у пациентов, перенесших инсульт, могут наблюдаться расстройства тревожно-депрессивного спектра, их частота составляет около 40%. Наличие эмоциональных расстройств негативно влияет на КН, увеличивает смертность пациентов и снижает мотивацию к продолжению реабилитационных мероприятий [8].

Своевременное выявление и лечение ПИКН и тревожно-депрессивных расстройств — залог успешной реабилитации пациентов. Одним из способов коррекции ПИКН является применение лекарственных препаратов, обладающих нейротропными свойствами.

В настоящее время особого внимания заслуживает препарат цитиколин. Цитиколин представляет собой природное эндогенное соединение, являющееся важным внутриклеточным предшественником фосфолипидов фосфатидилхолина, который входит в состав клеточных мембран нейронов и участвует в поддержании их основных функций [9].

Экспериментальные работы продемонстрировали эффективность цитиколина при ишемически-гипоксическом поражении [10].

По данным многих отечественных и зарубежных клинических исследований, прием цитиколина способствует восстановлению неврологических функций и снижению инвалидизации больных после инсульта. Это обусловлено тем, что цитиколин стимулирует процессы нейропластичности, ингибируя апоптоз, вызванный глутаматной эксайтотоксичностью, и обеспечивает нормализацию функционирования митохондриальной АТФазы и мембранной Na^+ - K^+ -АТФазы, в результате чего происходит уменьшение высвобождения жирных кислот [11].

Помимо этого цитиколин выступает в качестве донора холина, участвуя в синтезе ацетилхолина и тем самым оказывая значительное влияние на холинергическую нейротрансмиттерную систему, что приводит к значительному

улучшению когнитивных функций [9, 12]. Кокрейновский обзор эффективности цитиколина у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией подтвердил улучшение памяти и внимания, уменьшение выраженности поведенческих нарушений и улучшение общего состояния больных на фоне терапии [13].

Продemonстрировано положительное влияние цитиколина на восстановление когнитивных функций и улучшение эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных, перенесших полушарный ишемический инсульт [14]. Результаты многоцентровой наблюдательной программы, включавшей 736 больных с хронической цереброваскулярной патологией, показали статистически значимое улучшение когнитивного статуса и снижение выраженности депрессии у пациентов, получавших цитиколин [15].

В современной клинической практике широко используются отечественные препараты, содержащие цитиколин и обладающие терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Одним из них является препарат Церсил® Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Препарат выпускается в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах (125 и 250 мг/мл), а также для приема внутрь во флаконах по 30 мл (100 мг/мл). У данного препарата высокая биодоступность, и при пероральном приеме он почти полностью адсорбируется. Пероральная форма препарата позволяет использовать его более широко в лечении больных амбулаторного звена.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения пероральной формы цитиколина (Церсил® Канон) у пациентов с ПИКН.

Пациенты и методы. В исследование было включено 33 пациента, перенесших первичный полушарный ишемический инсульт; из них мужчин — 11 (33,3%), женщин — 22 (66,7%). Медиана возраста больных — 67,0 [60,5; 73,0] года.

Критериями включения в исследование были: наличие ишемического инсульта в анамнезе (ранний и поздний восстановительный период, через 6–12 мес после перенесенного инсульта); возраст пациентов 45 лет и старше; наличие жалоб на снижение памяти и другие КН. **Критерии исключения:** наличие тяжелых и острых соматических заболеваний, онкологических заболеваний, алкоголизма и хронического алкоголизма, заболеваний желудочно-кишечного тракта, прием психотропных препаратов.

Диагноз ишемического инсульта устанавливался на основании данных анамнеза, неврологического осмотра, сведений из представленной медицинской документации и результатов нейровизуализационных методов исследования — компьютерной и магнитно-резонансной томографии. У всех пациентов была зарегистрирована легкая степень тяжести инсульта по Шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS). Необходимым условием для выполнения заданий в диагностических тестах на выявление КН была способность пациента писать, поэтому у всех больных оценка мышечной силы в правой верхней конечности составляла от 4 до 5 баллов.

У всех пациентов отмечалось наличие таких сосудистых факторов риска, как артериальная гипертензия и атеросклероз сосудов головного мозга. Отягощенная сосудистая наследственность выявлена у 30 (90,9%) больных, у 5 (15,2%) пациентов регистрировалось наличие инфаркта миокарда в анамнезе. Курили 7 (21,2%) больных.

Всем больным проводилось измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), детально исследовался неврологический статус.

Нейропсихологическое тестирование пациентов выполнялось с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) [16] и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА) [17].

Для выявления расстройств тревожно-депрессивного спектра использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [18]. Отдельно подсчитывалась сумма баллов для тревоги (подшкала HADS-A) и для депрессии (подшкала HADS-D).

Для оценки пациентом своего самочувствия использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Также фиксировалась субъективная оценка пациентом эффективности лечения.

В течение 3 мес все пациенты получали раствор цитиколина (Цересил® Канон) для приема внутрь в дозе 1000 мг/сут.

По дизайну исследования было запланировано три визита (первый — до лечения; второй — через 2 нед после начала лечения, третий — через 3 мес после начала лечения). Во время первого визита проводились: скрининг пациентов для участия в исследовании с учетом критериев включения и исключения, получение добровольного информированного согласия, сбор жалоб и анамнеза, неврологический осмотр, оценка когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств по соответствующим шкалам, заполнение регистрационной карты. Во время второго визита оценивалось наличие нежелательных явлений, выполнялась субъективная оценка пациентом эффективности проводимой терапии. Во время третьего визита, через 3 мес после начала лечения, оценивались наличие изменений в когнитивном статусе больного и динамика расстройств тревожно-депрессивного спектра, проводилась субъективная оценка пациентом эффективности проводимой терапии, а также уточнялись наличие и выраженность нежелательных явлений и побочных эффектов, которые имели возможную связь с приемом препарата. Во время всех визитов проводились оценка пациентом своего самочувствия по ВАШ, измерение АД и ЧСС.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015. Для оценки качественных показателей проводился подсчет частоты и доли (%) от общего числа. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]). С учетом распределения данных, отличающегося от нормального, для сравнения групп по порядковым и количественным признакам использовался непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимые различия определялись при уровне вероятности безошибочного суждения 0,95 или $p < 0,05$.

Результаты. При опросе пациентов и сборе жалоб было выявлено, что больных беспокоят снижение работоспособности и умственной активности, забывчивость, рассеянность вни-

мания, повышенная утомляемость. Некоторые пациенты отмечали наличие чувства подавленности, тоски и плохого настроения.

По данным шкалы МоСА все пациенты исходно имели ПИКН. В большинстве случаев — у 26 (78,8%) больных — отмечались умеренные КН (УКН). При первом визите многие больные не могли справиться с заданием на исполнительные функции — тестом прокладывания пути, отмечались сложности при выполнении тестов на внимание. Выявлялось снижение фонетической речевой активности. Также были зарегистрированы нарушения памяти. После проведения интерферирующих заданий больным было сложно вспомнить ранее предъявленные пять слов, однако в большинстве случаев семантические (категориальные) подсказки были эффективны. Оценка тяжести ПИКН по КШОПС показала, что более половины пациентов — 19 (57,6%) — имели УКН. У 8 (24,2%) больных отмечалось нормальное когнитивное функционирование по данным КШОПС, однако они были включены в исследование, так как по результатам шкалы МоСА когнитивный дефицит соответствовал УКН.

Исходно число больных с субклинически выраженной тревогой составило 12 (36,4%), у 9 (27,3%) наблюдалось наличие субклинической депрессии.

После терапии цитиколином (Цересил® Канон) улучшение когнитивных функций было отмечено у 28 (84,8%) пациентов, у 5 (15,2%) отсутствовали изменения в когнитивном статусе, отрицательной динамики по шкале МоСА выявлено не было. Полное восстановление когнитивных функций было зарегистрировано у 13 (39,4%) пациентов (табл. 1). Еще у 13 больных, у которых выраженность ПИКН соответствовала УКН, статистически значимой динамики отмечено не было. У трех пациентов, исходно имевших ПИКН, соответствующие деменции, отмечен регресс симптоматики до уровня УКН. После лечения число больных с деменцией снизилось до 4 (12,1%). В нашем исследовании было зафиксировано статистически достоверное увеличение показателей по КШОПС, МоСА и HADS через 3 мес лечения (табл. 2).

На фоне приема цитиколина увеличение числа баллов по КШОПС было зарегистрировано у 29 (87,9%) пациентов, у 4 (12,1%) когнитивные функции сохранились на прежнем уровне, отрицательной динамики выявлено не было. У 10 из 19 исходно имевших УКН больных наблюдалось полное восстановление когнитивных функций по КШОПС, у 9 пациентов сохранялись УКН. Среди больных с легкой деменцией у четырех пациентов отмечено восстановление до степени УКН, в двух случаях также была отмечена положительная динамика, однако выраженность нарушений соответствовала прежнему уровню.

Таблица 1.

Анализ выраженности ПИКН до и после терапии цитиколином, n (%)

Степень тяжести ПИКН	По шкале МоСА		По КШОПС	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Норма	0	13 (39,4)	8 (24,2)	18 (54,5)
УКН	26 (78,8)	16 (48,5)	19 (57,6)	13 (39,4)
Деменция	7 (21,2)	4 (12,1)	6 (18,2)	2 (6,1)

После курса терапии количество больных с тревожной и депрессией уменьшилось до 8 (24,3%) и 6 (18,2%) соответственно. Среди 12 пациентов с субклинически выраженной тревожной у 9 (75%) было выявлено улучшение по шкале HADS, у 3 (25%) больных не было зарегистрировано изменений. За исключением 2 (22,2%) больных с отсутствием динамики, у 7 (77,8%) пациентов с наличием депрессии отмечалось улучшение в виде уменьшения количества баллов по шкале HADS. В целом была зарегистрирована достоверная положительная динамика показателей шкалы HADS (см. табл. 2).

Во время наблюдения всем пациентам проводилось измерение АД. Статистически значимых различий по данному показателю обнаружено не было. По показателю ЧСС также не было выявлено статистической разницы.

Субъективная оценка пациентом эффективности лечения показала, что через 2 нед о позитивном влиянии сообщали 19 (57,6%) больных; по мнению 14 (42,4%), значимые изменения отсутствовали. Через 3 мес, на момент завершения исследования, эффект от приема цитиколина отметили как «положительный» большинство больных — 27 (81,8%); у 6 (18,2%) пациентов, по их мнению, лечение было малоэффективным. За весь период наблюдения негативных оценок терапии больными не отмечено. Полученные данные свидетельствовали о достаточно высокой оценке пациентами результатов, полученных при проведении терапии.

На фоне терапии цитиколином наблюдалась выраженная положительная динамика такого показателя, как субъективная оценка пациентом общего самочувствия ($p < 0,001$). По ВАШ исходно медиана показателя составляла 1,5 [1; 2] балла, во время второго визита — 3 [2; 3], а через 3 мес — 6 [4; 7].

На фоне приема цитиколина у больных не было зафиксировано нежелательных явлений, что подтверждает безопасность его использования у пациентов, перенесших инсульт. Все пациенты получили полный курс терапии. Отказов в связи с развитием побочных эффектов или другими причинами зафиксировано не было.

Отметили, что пероральный прием раствора для них является наиболее предпочтительным по сравнению с внутривенным или внутримышечным введением препаратов, 22 пациента (66,7%).

Обсуждение. Терапия ПИКН с помощью нейропсихологического тестирования и их своевременная коррекция — это один из ключевых моментов, необходимых для успешного восстановления больных. Важную роль играет назна-

чение соответствующей медикаментозной терапии, направленной на уменьшение выраженности когнитивной дисфункции или сохранение показателей когнитивного функционирования на стабильном уровне.

В нашем исследовании был использован отечественный препарат цитиколин (Цересил® Канон), который оказывает положительное влияние на последствия церебральной ишемии, стимулируя процессы нейропластичности и обладая антиоксидантными, мембраностабилизирующими и нейропротективными свойствами [9].

Применение цитиколина способствовало коррекции ПИКН. В большинстве случаев у больных регистрировалось уменьшение КН, не было отмечено снижения когнитивных функций. Это особенно важно, учитывая, что без проведения соответствующей терапии ПИКН остаются на стабильном уровне или постепенно усугубляются. Наблюдение за 350 больными, перенесшими инсульт, показало, что уже через год доля пациентов с выраженными ПИКН возрастает с 20,5 до 23,5% [19]. В ранее проведенном нами исследовании также было установлено, что через 6 мес после инсульта отрицательная динамика отмечалась у 23,2% пациентов, а доля больных с деменцией возросла с 17,9 до 21,4% [20].

Это подчеркивает необходимость проведения нейропротективной терапии у больных с ПИКН и свидетельствует об эффективности цитиколина, который способствует уменьшению объема поражения вещества головного мозга, стимулирует процессы нейропластичности, а также повышает церебральный энергетический метаболизм, обеспечивает улучшение холинергической трансмиссии, увеличивает концентрацию дофамина в полосатом теле.

В проведенном исследовании отмечалось уменьшение числа больных с тревожно-депрессивными расстройствами. Полученные данные можно объяснить с нескольких позиций. Во-первых, возникновение аффективных расстройств после инсульта может быть связано со структурным поражением головного мозга, преимущественно левой лобной доли и прилежащих базальных ядер. Доказано, что прием цитиколина способствует уменьшению зоны локального поражения головного мозга. На фоне этого может наблюдаться положительная динамика в виде улучшения состояния эмоциональной сферы. Во-вторых, постинсультные аффективные расстройства могут развиваться вследствие нарушения синтеза и обмена моноаминов (серотонина, дофамина и норадреналина), а цитиколин модулирует дофаминергическую систему. В-третьих, большое значение имеет нарушение нейрональной пластичности, которое характерно как для пациентов с инсультом, так и для больных с тревожно-депрессивными расстройствами. Поскольку препарат цитиколин обладает способностью активизировать эндогенные механизмы нейропластичности, его применение у перенесших инсульт больных с тревожно-депрессивными расстройствами может быть эффективным.

Результаты нашего исследования согласуются с данными других отечественных и зарубежных авторов. Так, проведенное в Испании открытое рандомизированное параллельное исследование показало, что длительный прием цитиколина (в течение 2 лет после первичного ишемического инсульта) сопровождался уменьшением выраженности ПИКН и улучшением качества жизни больных [21]. По данным итальянского исследования IDEALE, после приема цитиколина у пациентов с сосудистыми КН отмеча-

Таблица 2. Динамика показателей оценочных шкал на фоне терапии цитиколином, Me [25-й; 75-й перцентили]

Шкала	До лечения	После лечения (через 3 мес)
MoCA, баллы	23 [21; 25]	25 [22; 26]**
MMSE, баллы	26 [25; 27,5]	28 [26,5; 29]**
HADS-A, баллы	7 [3; 8]	6 [3; 7,5]*
HADS-D, баллы	7 [4; 8]	6 [3,5; 7]*

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

лись улучшение когнитивной сферы и снижение выраженности депрессивных расстройств [22]. Результаты исследования J. Alvarez-Sabin и G.C. Roman продемонстрировали не только хорошую переносимость и безопасность применения цитиколина у перенесших инсульт пациентов, но и его эффективность в отношении ПИКН. Наблюдалось статистически значимое улучшение внимания, регуляторных функций и ориентации во времени. После 12 мес приема препарата благоприятная тенденция относительно этих когнитивных доменов сохранялась [23].

Как показало наше исследование, после 3 мес приема препарата пациенты отмечали следующие положительные изменения: повышение работоспособности, улучшение концентрации внимания, запоминания полученной информации и ее воспроизведения. Также у больных наблюдалось исчезновение беспокойных и навязчивых мыслей, тоски и подавленности, появилось чувство бодрости, улучшилось настроение и качество жизни. После прохождения полного курса лечения большинство пациентов (81,8%) считали терапию эффективной.

Преимуществом препарата Церсил® Канон оказалась его форма выпуска: многие пациенты отметили удобство перорального приема. В основном это было связано с тем, что больные могли принимать препарат в домашних условиях без помощи посторонних лиц и медицинских специалистов.

Еще одним перспективным препаратом для лечения ПИКН является холина альфосцерат, обладающий нейротрофическими и нейротрофическими свойствами. В основе структурной формулы данного препарата лежат два компонента — метаболитически защищенный холин и глицерофосфат. Холин принимает участие в биосинтезе ацетилхолина, одного из основных возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге. Механизм действия препарата связан с восполнением дефицита холина, стимуляцией высвобождения из пресинаптической щели ацетилхолина (прямое холиномиметическое действие) и улучшением холинергической нейротрансмиссии.

Второй компонент препарата — глицерофосфат, который является предшественником мембранного фосфолипид (фосфатидилхолина). Глицерофосфат стимулирует синтез фосфатидилхолина и способствует восстановлению целостности нейрональных мембран, положительно воздействуя на их пластичность. Наряду с этим на фоне приема холина альфосцерата отмечаются улучшение церебрального кровотока, усиление метаболических процессов в ЦНС, а также активация ретикулярной формации [24–26].

К настоящему времени накоплен богатый положительный опыт применения холина альфосцерата у больных с КН. Многоцентровое клиническое исследование 2044 больных, перенесших инсульт, продемонстрировало улучшение КН и уменьшение выраженности очагового неврологического дефицита на фоне терапии препаратом [25]. Метаанализ 13 опубликованных клинических исследований (4054 больных) показал эффективность и безопасность применения препарата при выраженных КН нейродегенеративной, сосудистой или смешанной этиологии [26].

В нашей стране одним из препаратов, содержащих холина альфосцерат, является Холитилин® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Препарат выпускается в виде капсул по 400 мг и раствора для внутримышечного и внутривенного введения (250 мг/мл, 4 мл). Холитилин® рекомендуется принимать курсом, продолжительность приема составляет от 3 до 6 мес. Особо стоит отметить его хорошую переносимость.

Заключение. Таким образом, среди современных нейротрофических лекарственных средств, которые подтвердили свою эффективность в терапии КН, особого внимания заслуживают цитиколлин и холина альфосцерат. Доступными и качественными представителями этих препаратов в России являются Церсил® Канон и Холитилин®. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о положительном влиянии препарата Церсил® Канон на ПИКН и эмоциональные нарушения. Показано, что данный препарат обладает хорошим профилем безопасности у постинсультных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171-9. doi: 10.1159/000506396
- Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Камчатнов ПР. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.ру. 2013;5(83):7-12. [Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Ischemic Stroke: Current Status. *Doktor.ru*. 2013;5(83):7-12 (In Russ.)].
- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439-58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
- Коваленко ЕА, Боголепова АН, Катунин ДА. Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их роль в формировании постинсультного когнитивного дефицита. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12-2):19-24. doi: 10.17116/jnevro201711712219-24 [Kovalenko EA, Bogolepova AN, Katunin DA. The role of pre-stroke cognitive disorders in the formation of post-stroke cognitive. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12-2):19-24. doi: 10.17116/jnevro201711712219-24 (In Russ.)].
- Чердак МА, Яхно НН. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств. Неврологический журнал. 2012;5(17):10-5. doi: 10.18821/1560-9545-2012-17-5-10-15 [Cherdak MA, Jahno NN. Neurodegenerative and vascular factors of poststroke cognitive impairment. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2012;5(17):10-5. doi: 10.18821/1560-9545-2012-17-5-10-15 (In Russ.)].
- Gutierrez Perez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psych*. 2011;26(6):622-9. doi: 10.1002/gps.2573
- Qu Y, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(4):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0122864
- Боголепова АН. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):26-31. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31 [Bogolepova AN. Vascular depression and cognitive dysfunction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):26-31. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31 (In Russ.)].

9. Secades JJ. Citicoline in the treatment of cognitive impairment. *J Neurol Exper Neurosci*. 2019;5(1):14-26. doi: 10.17756/jnen.2019-047
10. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(3-4):69-74. doi: 10.14412/2074-2711-2009-59 [Parfenov VA. Citicoline in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(3-4):69-74. doi: 10.14412/2074-2711-2009-59 (In Russ.)].
11. Hurtado O, Cardenas A, Pradillo JM, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1):105-11. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.005
12. Singh M, Khan MI, Giri R, Kumar L. Role of citicoline in improvement of cognition, memory and post stroke disability in stroke patients. *Int J Advances Med*. 2019;6(2):429. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20191154
13. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub2
14. Мушба АВ, Иванова ДС, Виноградов ОИ. Влияние цитиколина на эффективность восстановительных мероприятий у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):71-5. doi: 10.17116/jnevro20161162171-75 [Mushba AV, Ivanova DS, Vinogradov OI. Assessing the impact of citicoline on the efficiency of rehabilitation measures in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):71-5. doi: 10.17116/jnevro20161162171-75 (In Russ.)].
15. Машин ВВ, Белова ЛА, Бахтогаримов ИР и др. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекогнан (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(8):39-43. doi: 10.17116/jnevro20171178139-43 [Mashin VV, Belova LA, Bahtogarimov IR, et al. Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the recognan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):39-43. doi: 10.17116/jnevro20171178139-43 (In Russ.)].
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
17. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Amer Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
18. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
19. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 [Verbickaja SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 (In Russ.)].
20. Коваленко ЕА, Боголепова АН. Динамика постинсультного когнитивного дефицита и основные факторы, которые на нее влияют. Фарматека. 2018;(5):46-52. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.46-52 [Kovalenko EA, Bogolepova AN. Dynamics of poststroke cognitive deficiency and the main factors influencing it. *Farmateka*. 2018;(5):46-52. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.46-52 (In Russ.)].
21. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390
22. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Intervent Aging*. 2013;8:131. doi: 10.2147/CIA.S38420
23. Alvarez-Sabin J, Roman GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*. 2011;42(suppl 1):40-3. doi: 10.1161/STROKEA-HA.110.606509
24. Боголепова АН. Патогенетические подходы к терапии хронической цереброваскулярной недостаточности. Нервные болезни. 2019;(3):16-21. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12120 [Bogolepova AN. Pathogenetic approaches to treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. *Nervnye bolezni*. 2019;(3):16-21. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12120 (In Russ.)].
25. Barbagallo SG, Barbagallo M, Giordano M, et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann NY Acad Sci*. 1994;717:253-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x
26. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mechan Ageing Developm*. 2001;122(16):2041-55. doi: 10.1016/S0047-6374(01)00312-8

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
6.06.2020/4.07.2020/10.07.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Kanonfarma prodakshn. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
Бурд С.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Лебедева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>
Коваленко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>