

В.А. Парфенов

Клиника и кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва

Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS

Представлены данные литературы об использовании цитиколина в экспериментальной модели ишемического инсульта (ИИ) и рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях. Анализируются результаты исследования ICTUS, в котором 2298 пациентов с ИИ методом рандомизации получали цитиколин или плацебо в течение 24 ч после появления симптомов (1000 мг каждые 12 ч внутривенно в течение первых 3 дней, затем перорально по 1 таблетке 500 мг каждые 12 ч) на протяжении 6 нед. Результаты исследования подтвердили безопасность применения цитиколина при ИИ, но не показали его достоверного преимущества перед плацебо в отношении уменьшения степени инвалидизации (глобальное улучшение) через 90 дней. Однако объединение результатов ICTUS с данными других рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований показывает достоверное уменьшение степени инвалидности у больных ИИ при использовании цитиколина.

Ключевые слова: ишемический инсульт, цитиколин, исследование ICTUS.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru

Citicoline for ischemic stroke: ICTUS trial

V.A. Parfenov

Clinic and Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper gives data available in the literature on the use of citicoline in an experimental model of ischemic stroke (IS) and in randomized multicenter placebo-controlled trials. It analyzes the results of the ICTUS trial in which 2298 patients with IS who received randomly citicoline or placebo for 24 hours after the onset of symptoms (1000 mg intravenously every 12 hours during the first 3 days, then orally as one 500-mg tablet every 12 hours during 6 weeks). The results of the trial confirmed the safety of citicoline used in IS, but failed to show its significant advantage over placebo in reducing the degree of disability (global improvement) 90 days later. However, to pool the results of the ICTUS trial with those of other randomized multicenter placebo-controlled studies demonstrates a significant decrease in the degree of disability in IS patients treated with citicoline.

Key words: ischemic stroke, citicoline, ICTUS trial.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov vladimirparfenov@mail.ru

При ишемическом инсульте (ИИ) длительное время изучается эффективность нейропротективной терапии. При ишемическом поражении головного мозга возникают изменения (активизация возбуждающих аминокислот, выход кальция во внеклеточное пространство, апоптоз, активизация внутриклеточных протеаз, повреждающее действие свободных радикалов, воспалительный ответ, повреждение клеточных мембран), коррекция которых может уменьшить степень повреждения вещества головного мозга, что обосновывает использование нейропротективных средств [1–6].

В экспериментальных исследованиях на животных (модель искусственной ишемии головного мозга) получены данные об эффективности многих лекарственных средств, однако их эффективность у больных ИИ не подтверждена в крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [3, 5, 6].

В нашей стране у больных ИИ используются различные лекарственные средства (аплегин, винпоцетин, глиатилин, глицин, мексидол, нимодипин, пирацетам, семакс, церебролизин и др.) [1, 2, 4, 6], но только часть из них изучена в крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях.

В связи с этим особый интерес представляют данные о применении цитиколина, который активно изучается при ИИ в странах Западной Европы, США и Японии в течение

последних 30 лет и используется при ИИ в некоторых странах Западной Европы и Японии.

Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) представляет собой соединение, которое в норме присутствует во всех клетках человеческого организма. Он состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком, и является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида в пути синтеза фосфолипидов клеточных мембран (путь Кеннеди).

Цитиколин при пероральном приеме хорошо всасывается, его содержание в плазме крови имеет два пика: один — через 1 ч после приема, а второй — через 24 ч. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, которые проходят через гематоэнцефалический барьер и служат основой для образования цитиколина в веществе головного мозга. Цитиколин выделяется из организма с мочой и при дыхании с углекислым газом.

В клинических исследованиях у пациентов с различными заболеваниями нервной системы и добровольцев отмечена безопасность применения цитиколина, не наблюдалось каких-либо серьезных нежелательных явлений (НЯ), изменений анализа крови, электрокардиограммы, электроэнцефалограммы. Анализ НЯ цитиколина у 2817 пожилых

больных (60–80 лет) показал, что они встречаются сравнительно редко, протекают легко и обычно не требуют отмены лечения [7]. В этой большой группе пациентов зарегистрирован 151 случай НЯ (около 5% больных). Наиболее часто встречались периодическая боль в желудке или диарея (102 случая), значительно реже — артериальная гипотензия, брадикардия или тахикардия (16 случаев).

В экспериментальных исследованиях показано снижение активности каспаз и прокаспаз при введении цитиколина. Лекарственное средство уменьшает потерю фосфолипидов и снижает образование полиненасыщенных жирных кислот, включая арахидоновую кислоту, замедляет процессы перекисного окисления липидов в экспериментальных моделях локальной и транзиторной глобальной ишемии головного мозга [8]. Холин, входящий в состав цитиколина, служит основой для образования ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге имеет большое значение для развития нарушений памяти и других когнитивных функций.

Цитиколин в экспериментальной модели ишемии головного мозга

В экспериментальной модели инсульта у крыс, вызванной перевязкой на 2 ч правой средней мозговой артерии, изучалось влияние различных доз цитиколина (100 и 500 мг на 1 кг массы) по сравнению с плацебо [9]. Цитиколин или плацебо применяли в течение 6 сут. В группе крыс, получавших после развития инсульта большие дозы цитиколина, отмечено уменьшение объема инфаркта по сравнению с группой крыс, получавших плацебо. В группе крыс, получавших малые дозы цитиколина, наблюдалась лишь тенденция к снижению объема церебрального инфаркта. В группе крыс, получавших цитиколин, отмечено также уменьшение степени отека головного мозга по сравнению с группой плацебо.

В другом экспериментальном исследовании показано улучшение функционального восстановления при длительном (28 сут) использовании цитиколина после развития инсульта [10]. При гистологических исследованиях у крыс, получавших цитиколин, выявлены более выраженные восстановительные процессы в ткани головного мозга, чем у крыс, получавших плацебо.

Установлено положительное влияние цитиколина при его сочетании с тромболитизмом в экспериментальной модели эмболического инсульта [11]. Шесть групп животных получали цитиколин соответственно в дозе 250 или 500 мг на 1 кг массы тела либо плацебо в сочетании с тромболитиком, или тканевым активатором плазминогена, или без него. Размер инфаркта головного мозга был достоверно меньше в группах крыс, которые получали комбинацию тромболитика и цитиколина. Функциональное восстановление после экспериментального инсульта было лучше у животных, получавших как тромболитик, так и цитиколин в больших дозах (без тромболитика).

В экспериментальной модели ИИ большие дозы цитиколина по эффективности не уступали тромболитической терапии, что проявлялось одинаковым по степени (при использовании цитиколина и тромболитика по сравнению с контрольной группой) уменьшением объема ишемического повреждения головного мозга [12].

Недавно проведен метаанализ экспериментальных исследований эффективности цитиколина при ИИ [13]. Из 64 испытаний, в которых изучали эффект цитиколина в экс-

периментальной модели ИИ, выбраны 14 (522 животных), в которых оценивалось влияние препарата на объем инфаркта и неврологический дефицит. Метаанализ показал, что использование цитиколина при экспериментальной модели ИИ достоверно уменьшало объем повреждения головного мозга в среднем на 27,8% [19,9; 35,6%; $p < 0,001$]. Установлено, что эффект цитиколина был более значителен в случае закупорки проксимального отдела средней мозговой артерии (по сравнению с закупоркой дистального отдела средней мозговой артерии). Цитиколин уменьшал степень неврологического дефицита в среднем на 20,2% [6,8; 33,7%; $p = 0,015$]. Отмечено преимущество применения нескольких доз препарата перед его однократным введением. В целом данные метаанализа подтверждают эффективность цитиколина при экспериментальной модели ИИ [13].

Цитиколин при ишемическом инсульте

Проведено несколько рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований в остром периоде ИИ, в которых показано улучшение восстановления неврологических функций у больных, принимавших цитиколин, по сравнению с получавшими плацебо. Также отмечено положительное влияние цитиколина на память и другие когнитивные функции у больных ИИ. В исследованиях, в которых при оценке действия цитиколина использовали анализ повторных магнитно-резонансных томограмм головного мозга, показано уменьшение объема повреждения головного мозга под влиянием цитиколина.

Одно из первых многоцентровых плацебоконтролируемых исследований, посвященных изучению эффективности цитиколина при ИИ, проведено в Японии [14]. В этом исследовании изучалась эффективность цитиколина, назначаемого в дозе 1000 мг/сут в течение 14 дней заболевания. Методом рандомизации 272 больных со средним или тяжелым ИИ были разделены на две группы: 133 больных получали цитиколин, остальные 139 — плацебо. Показано положительное влияние цитиколина на уровень сознания у больных с тяжелым инсультом. На 14-й день заболевания существенное улучшение состояния установлено у 54% больных, леченных цитиколином, и только у 29% больных в группе плацебо. Отмечено положительное влияние цитиколина, назначаемого в 1-е сутки ИИ, на восстановление неврологических функций.

Крупные многоцентровые двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности цитиколина при ИИ проведены в США [15–17]. В одном из таких исследований сравнивали эффективность различных доз цитиколина (500; 1000 и 2000 мг/сут) и плацебо у 259 больных ИИ [15]. Все больные (65 в каждой из групп цитиколина и 64 в группе плацебо) получали цитиколин или плацебо с 1-х суток заболевания. Лечение продолжалось 6 нед с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. Критериями эффективности служили выраженность неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, степень инвалидизации по индексу Бартел и шкале Рэнкина, нарушение когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса. По всем этим критериям на 12-й неделе с момента развития инсульта отмечено улучшение в группе больных, принимавших цитиколин, по сравнению с группой плацебо. Значительная степень восстановления неврологических функций (≥ 90 баллов по индексу Бартел) через 12 нед после возникновения инсульта (первичная цель исследова-

ния) достоверно чаще регистрировалась в группе больных, принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг/сут, по сравнению с группой плацебо. Эти результаты позволили авторам исследования рекомендовать назначение цитиколина по 500 мг/сут в течение 6 нед, начиная с 1-х суток ИИ.

В последующем исследовании сравнивали эффективность цитиколина, принимаемого внутрь в дозе 500 мг/сут, и плацебо у 394 больных ИИ [16]. В исследование включали больных с ИИ в бассейне средней мозговой артерии, у которых степень неврологического дефицита составляла ≥ 5 баллов по шкале тяжести инсульта. В целом не отмечено достоверного улучшения восстановления (по индексу Бартел и шкале тяжести инсульта) у больных, леченных цитиколином в течение 6 нед, по сравнению с группой плацебо через 12 нед после развития инсульта. В определенной степени это могло быть обусловлено тем, что в группе плацебо оказались больные с исходно более легкой степенью инсульта (≤ 8 и менее баллов по шкале тяжести инсульта имели 22% больных в группе лечения и 34% больных в группе плацебо). Анализ эффективности лечения у пациентов с исходно значительной степенью неврологического дефицита (≥ 8 баллов по шкале тяжести инсульта) показал, что очень хорошее восстановление (≥ 95 баллов по индексу Бартел) чаще встречалось у больных, леченных цитиколином (33%), чем при использовании плацебо ($p=0,05$). Сделан вывод о том, что цитиколин эффективен у больных с умеренной и значительной степенью неврологического дефицита (≥ 8 баллов по шкале тяжести инсульта).

Еще в одном исследовании оценивали эффективность цитиколина в дозе 2000 мг/сут (перорально в 2 приема) у 899 больных ИИ в бассейне средней мозговой артерии [17]. Лечение начинали в 1-е сутки инсульта и продолжали 6 нед с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. В исследование включали больных с показателями по шкале тяжести инсульта < 8 баллов. Конечной точкой исследования было значительное восстановление неврологических функций (≥ 7 баллов по шкале тяжести инсульта) через 12 нед заболевания. В конце лечения значительная степень восстановления отмечена у 52% больных, леченных цитиколином, и у 51% в группе плацебо (различия не достоверны). Однако очень хорошее восстановление (0–1 балл по шкале Рэнкина) достоверно чаще встречалось в группе больных, принимавших цитиколин (26%), чем у получавших плацебо (20%, $p=0,025$).

Проанализирована эффективность перорального применения цитиколина на основе результатов нескольких плацебоконтролируемых исследований, в которых оценивались различные дозы цитиколина (500; 1000 и 2000 мг/сут) при ИИ [18]. В анализ включено 789 больных, получавших цитиколин, и 583, принимавших плацебо, которые исходно имели ИИ средней или тяжелой степени выраженности (≥ 8 баллов по шкале тяжести инсульта). Значительное восстановление (≤ 1 балл по шкале Рэнкина, ≥ 95 баллов по индексу Бартел, регресс неврологических расстройств ≥ 8 баллов по шкале тяжести инсульта) имело место у 25,2% в группе больных, леченных цитиколином, и достоверно реже (20,2%; $p=0,003$) в группе плацебо. Наиболее часто (27,9%) значительное восстановление наблюдалось у больных, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут. Безопасность перорального применения цитиколина не отличалась от таковой плацебо. Авторы анализа делают вывод, что пероральный прием цитиколина повышает веро-

ятность значительного восстановления через 3 мес после развития ИИ средней или тяжелой степени выраженности.

Данные метаанализа послужили основой для нового крупного международного исследования цитиколина в остром периоде ИИ — ICTUS (The International Citicoline Trial in acUte Stroke).

Исследование ICTUS

Исследование ICTUS — рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности цитиколина у пациентов с ИИ умеренной или тяжелой степени, которые поступили в университетские клиники Германии, Португалии и Испании [19]. Пациенты с ИИ были рандомизированы (в соотношении 1:1) на группы с назначением цитиколина или плацебо в течение 24 ч после появления симптомов ИИ (1000 мг каждые 12 ч внутривенно в течение первых 3 дней, затем перорально по 2 таблетки 500 мг каждые 12 ч) на протяжении 6 недель.

Эффективность лечения цитиколином (первичная конечная точка) оценивалась по частоте благоприятных исходов ИИ (глобальное восстановление) через 90 дней с использованием комбинированного показателя, включавшего оценку тяжести инсульта (0–1 балл по шкале тяжести инсульта) и инвалидизации (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина, ≥ 95 баллов по индексу Бартел). Вторичным показателем исхода была частота благоприятных результатов по отдельным шкалам (шкала Рэнкина, шкала тяжести инсульта, индекс Бартел).

Безопасность лечения цитиколином оценивали по частоте случаев симптоматического внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получавших рТАП, ухудшения неврологического статуса и смертельных исходов.

С 26 ноября 2006 г. по 27 октября 2011 г. в исследование было включено 2298 пациентов из 37 центров Испании, 11 центров Португалии и 11 центров Германии; 1148 пациентов было распределено в группу цитиколина и 1150 — в группу плацебо.

На исходном этапе всем пациентам проводились оценка соматического и неврологического статуса, компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография, а также количественная оценка неврологического дефицита с помощью шкалы тяжести инсульта. Оценку по шкале тяжести инсульта осуществляли также на 3-й и 7-й день после начала лечения (или на момент выписки из стационара, если она происходила раньше), а затем на 6-й и 12-й неделе лечения. Степень инвалидизации оценивали по модифицированной шкале Рэнкина на 7-й день (или на момент выписки из стационара, если она происходила раньше), а также на 6-й и 12-й неделе. Степень функциональной независимости определяли по индексу Бартел на 1, 6 и 12-й неделе.

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с нейровизуализационными и клиническими признаками ИИ в бассейне средней мозговой артерии в течение 24 ч с момента его развития. Пациенты ранее не были инвалидизированы (0–1 балл по шкале Рэнкина), у них констатирована умеренная или выраженная степень неврологического дефицита (≥ 8 баллов по шкале тяжести инсульта на исходном этапе, при этом не менее 2 из этих баллов должны были приходиться на разделы 5 и 6 — моторные функции). Время между поступлением в госпиталь и рандо-

Таблица 1. *Исходные характеристики пациентов с ИИ, получавших цитиколин или плацебо*

Исходные характеристики	Цитиколин (n=1148)	Плацебо (n=1150)
Возраст, годы	72,9 (11,8)*	72,8 (12,1)*
<70	374 (32,6)	373 (32,4)
≥70	774 (67,4)	777 (67,6)
Пол (женский)	560 (48,8)	596 (51,8)
Время от начала инсульта до начала лечения, ч	6,5 (4,0–12,3)**	6,8 (4,0–12,0)**
Время начала лечения, ч:		
<12	911 (79,4)	916 (79,7)
≥12	237 (20,6)	234 (20,3)
Шкала тяжести инсульта, баллы:		
8–14	540 (47,0)	538 (46,8)
15–22	552 (48,1)	556 (48,3)
>22	56 (4,9)	56 (4,9)
Терапия рТАП	532 (46,3)	532 (46,3)
Поражение левого полушария	519 (45,2)	532 (46,3)
Патогенетический подтип инсульта:		
атеротромботический	258 (22,9)	229 (20,4)
поражение мелких сосудов	60 (5,3)	61 (5,4)
кардиоэмболический	533 (47,3)	534 (47,6)
причина не установлена	250 (22,2)	271 (24,1)
другая установленная причина	27 (2,4)	28 (2,5)
Анамнез:		
АГ	841 (73,3)	830 (72,2)
СД	273 (23,8)	290 (25,2)
ишемическая кардиомиопатия	200 (17,4)	188 (16,4)
мерцательная аритмия	405 (35,3)	417 (36,3)
ТИА	99 (8,6)	101 (8,8)
инсульт в анамнезе	162 (14,1)	147 (12,8)
курение в настоящее время	190 (16,6)	180 (15,7)
избыточное потребление алкоголя (>40 г/сут)	39 (3,4)	40 (3,5)

Примечание. В скобках — показатели в процентах (здесь и в табл. 2, 3); * — среднее значение (стандартное отклонение); ** — медиана (межквартильный диапазон). АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ТИА — транзисторная ишемическая атака.

мизацией не превышало 12 ч, а время с момента рандомизации до введения первой дозы препарата — 1 ч.

Во всех случаях при ИИ оказывали помощь в соответствии с локальными стандартами ведения больных, включая введение рТАП при наличии соответствующих показаний у пациентов, которые поступали в течение 4–5 ч после начала инсульта.

Группы пациентов, получавших цитиколин или плацебо, были сопоставимы по основным прогностическим факторам исхода ИИ, что отражено в табл. 1.

Таблица 2. *Результаты анализа вторичных конечных точек через 90 дней в группах пациентов, получавших цитиколин или плацебо*

Оценка	Цитиколин (n=1148)	Плацебо (n=1150)	ОШ (95% ДИ)
0–1 балл по шкале Рэнкина	211 (18,4)	208 (18,1)	1,07 (0,85–1,36)
0–1 балл по шкале тяжести инсульта	264 (23,0)	260 (22,6)	1,09 (0,87–1,36)
≥95 баллов по индексу Бартел	307 (26,7)	321 (27,9)	0,95 (0,77–1,17)

Завершили 90-дневный период наблюдения 859 (75%) из 1148 пациентов в группе цитиколина и 838 (73%) из 1150 пациентов в группе плацебо. В течение этого периода умерло 225 (20%) из 1148 пациентов в группе цитиколина и 241 (21%) из 1150 пациентов в группе плацебо.

При оценке комбинированного показателя восстановления через 90 дней (первичная конечная точка) достоверной разницы между группами цитиколина и плацебо не выявлено (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,86–1,25). Такие же результаты получены при анализе основных изучаемых показателей по отдельным шкалам (вторичные конечные точки), что отражено в табл. 2.

Однако при анализе подгрупп была выявлена значительная гетерогенность эффекта терапии цитиколином. Более благоприятные результаты в группе цитиколина по сравнению с группой плацебо получены у пациентов старше 70 лет ($p=0,001$), с умеренной тяжестью инсульта (≤ 14 баллов по шкале тяжести инсульта; $p=0,021$) и не получавших рТАП ($p=0,041$).

Частота НЯ также была схожей в обеих группах (4903 события в группе цитиколина и 4923 события в группе плацебо; отмечены у 1064 и 1080 пациентов соответственно), что отражено в табл. 3.

Повторные КТ или МРТ были проведены 1003 из 1065 пациентов, получивших рТАП (497 — в группе цитиколина и 506 — в группе плацебо). Геморрагическая трансформация произошла у 112 (23%) из 497 пациентов, получавших рТАП и цитиколин, и у 113 (22%) из 506 пациентов, получавших рТАП и плацебо ($p=0,98$). Симптоматическая геморрагическая трансформация отмечена у 30 (6%) из 497 пациентов, получавших цитиколин, и у 40 (8%) из 506 пациентов, получавших плацебо ($p=0,25$). Тип геморрагической трансформации в группах больных был сопоставимым.

При обсуждении результатов исследования ICTUS авторы отмечают, что снизить его чувствительность могли некоторые другие факторы: например, плохая приверженность лечению; использование сопутствующих препаратов, не учтенных в протоколе, которые способны по-

влиять на терапевтический ответ; пропущенные оценки по шкалам на 90-й день, а также отклонения от протокола по критериям включения. Тем не менее при анализе данных пациентов, завершивших исследование по протоколу (75% общей популяции пациентов), были получены схожие результаты.

Авторы исследования отмечают, что основанием для проведения исследования ICTUS послужили результаты метаанализа объединенных данных предыдущих рандомизированных исследований, в которых были получены данные о вероятной эффективности цитиколина при ИИ как по показателю общего выздоровления через 90 дней, так и по отдельным шкалам [18]. Исследование ICTUS проводили практически по такому же протоколу, как и метаанализ, но с минимальными различиями по статистическому анализу. Однако ни один из благоприятных эффектов не был подтвержден в исследовании ICTUS.

Авторы исследования ICTUS обновили метаанализ табличных данных, который выявил общий достоверный эффект цитиколина (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,00–1,30) и достоверную гетерогенность эффектов ($p=0,0029$) между предыдущими исследованиями и исследованием ICTUS [19]. Авторы приводят несколько возможных объяснений такого расхождения результатов, исходя из значимых различий между двумя выборками пациентов. Исследования были проведены с интервалом в 10 лет, за этот период существенно улучшились стандарты помощи при ИИ. Пациенты, рандомизированные в исследовании ICTUS, были в среднем на 4 года старше, тяжесть инсульта у них была больше, чем в предыдущих исследованиях, а частота применения рТАП — значительно выше (47% в исследовании ICTUS против 13% в предыдущих исследованиях). Авторы не могут исключить «эффекта потолка», когда на фоне использования рТАП уже было достигнуто максимально возможное улучшение состояния больного. Также следует учитывать, что лечение в первые 24 ч после начала инсульта способно «размыть» любой благоприятный эффект цитиколина.

В дополнение к этому из исследования не исключали пациентов с наиболее тяжелым ИИ и крупными острыми ишемическими поражениями по данным КТ или МРТ. Авторы исследования предполагают, что эффект лечения цитиколином мог быть «размыт» вследствие включения пациентов с подтвержденным крупным необратимым инфарктом. Потенциальная роль этих факторов в «размывании» эффекта цитиколина в определенной степени подтверждается результатами анализов в подгруппах, поскольку отчетливый эффект цитиколина отмечен в группах пациентов старше 70 лет, пациентов с умеренной тяжестью ИИ и пациентов, не получавших рТАП. Тем не менее эта интерпретация имеет слабые стороны (множественные анализы) и серьезный недостаток, поскольку если предполагается, что цитиколин оказывает положительное дей-

Таблица 3. Наиболее значимые или частые НЯ, возникшие у пациентов в течение исследования

НЯ	Цитиколин (n=1140)	Плацебо (n=1148)
Серьезные:		
геморрагический инсульт или ИИ	59 (5,2)	52 (4,5)
заболевания сердца	45 (3,9)	39 (3,4)
пневмония	31 (2,7)	31 (2,7)
Другие:		
заболевания сердца	277 (24,3)	295 (25,7)
лихорадка	258 (22,6)	254 (22,1)
запор	245 (21,5)	239 (20,8)
инфекции мочевыводящих путей	219 (19,2)	207 (18,0)
головная боль	154 (13,5)	160 (13,9)
тошнота и рвота	153 (13,4)	162 (14,1)
возбуждение	125 (11,0)	104 (9,1)
геморрагическая трансформация инсульта	91 (8,0)	93 (8,1)
пневмония	68 (6,0)	67 (5,8)
АГ	48 (4,2)	52 (4,5)

вие в этих подгруппах, то следует также признать его отрицательный эффект в других подгруппах.

Результаты исследования ICTUS показывают безопасность использования цитиколина при ИИ, что согласуется с данными других работ. В предыдущем объединенном анализе безопасность цитиколина в целом была такой же, как плацебо, хотя на фоне его приема отмечалась более высокая частота тревожности и отека нижних конечностей, но более низкая частота депрессии, падений и недержания мочи [18]. Тем не менее в исследовании ICTUS встречаемость и типы НЯ, в том числе серьезных (неврологические события), не отличались от таковых в группе плацебо. Применение цитиколина не увеличивало частоту геморрагической трансформации и симптоматической геморрагической трансформации на фоне лечения рТАП.

Авторы заключают, что, по данным исследования ICTUS, цитиколин безопасен при лечении ИИ умеренной или тяжелой степени. Если объединить полученные в исследовании ICTUS данные с результатами других многоцентровых плацебоконтролируемых испытаний, посвященных применению цитиколина при ИИ, то отмечается достоверное уменьшение степени инвалидизации в среднем на 14% по сравнению с плацебо (хорошее восстановление по шкале Рэнкина — 0–2 балла) [19].

Важно отметить, что результаты исследования ICTUS опубликованы в Lancet — одном из самых известных медицинских журналов, и отзыв на эту статью [20] содержит предложение пересмотреть рекомендации по ведению больных ИИ с учетом результатов исследования ICTUS.

Таким образом, в настоящее время проведено большое количество исследований, показавших эффективность цитиколина в экспериментальной модели ИИ. В одном из самых крупных исследований (ICTUS), посвященных сравнению нейропротективного средства с плацебо, не выявлено достоверного преимущества цитиколина перед плацебо при ИИ, однако подтверждена его безопасность. Объединение результатов ICTUS с данными других многоцентровых плацебоконтролируемых исследований показывает достоверное уменьшение степени инвалидизации у больных ИИ при использовании цитиколина.

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. Т.1. М.: Медицина, 2005; 322–303.
2. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 288 с.
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2008;25:457–507.
4. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология, национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 592–615.
5. Adams H.P., del Zoppo G.Jr, Alberts M.J. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association. American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007;38:1655–711.
6. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012; 288 с.
7. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. Arzneimittelforsch 1983;33:1073–80.
8. 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;9:17–31.
9. Schabitz W.R., Weber J., Takano K. et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. J Neurol Sci 1996;138:21–5.
10. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. Neurobiol Dis 2007;26:105–11.
11. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. Stroke 1999;30:1464–71.
12. Gutierrez-Fernandez M., Lecinana M.A., Rodriguez-Frutos B. et al. CDP-choline at high doses is as effective as i.v. thrombolysis in experimental animal stroke. Neurol Res 2012;34:649–56.
13. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. 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;123:217–25.
14. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. Stroke 1988;19:211–6.
15. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. Neurology 1997;49:671–8.
16. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke 1999;30:2592–7.
17. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology 2001;57:1595–602.
18. 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;33:2850–7.
19. Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet 2012;380:349–57.
20. Hankey G.J. How effective is citicoline for acute ischaemic stroke? Lancet 2012;380:318–20.

А.Е. Каратеев

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Комплексная терапия боли при мышечно-скелетных заболеваниях

При ведении пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата серьезное внимание уделяется симптоматической терапии, направленной на устранение наиболее неприятных проявлений заболевания. При этом наибольшее значение имеет рациональная анальгезия. При необходимости купировать острую боль в течение нескольких дней применяют парентеральные или таблетированные формы быстродействующих анальгетиков. Более длительная обезболивающая терапия, особенно при наличии клинически выраженного воспаления, основывается на использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих анальгетической и противовоспалительной эффективностью и благоприятной переносимостью. Повысить уровень обезболивания можно, комбинируя НПВП с трамадолом и парацетамолом. При участии в патогенезе хронической боли клинически выраженного мышечного спазма целесообразно назначение миорелаксантов, которые обладают собственным обезболивающим потенциалом и способны усиливать анальгетическое действие НПВП.

Ключевые слова: скелетно-мышечные заболевания, боль, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, миорелаксанты.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarat@yandex.ru