

myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71—86.

29. Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261—6.

30. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European stroke prevention study: II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1—13.

31. Chuen K., Lam H.K., Chu R.M. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033—8.

32. Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C. et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*

2005;352:238—44.

33. Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860—5.

34. Shelley Wood. COGENT: No CV events but significant GI benefits of PPI omeprazole. www.theHeart.org

35. Taha A.S., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:119—25.

36. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413—6.

37. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal

haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183—7.

38. Walker J., Robinson J., Stewart J., Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2007;6:519—22.

39. De Abajo F.J., Garcia Rodriguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol* 2001;1:1.

40. McQuaid K.R., Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624—38.

41. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006;37:2153—8.

В.А. Парфенов

ММА им. И.М. Сеченова

Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений

CITICOLIN IN THE TREATMENT OF STROKE AND VASCULAR COGNITIVE DISORDERS

V.A. Parfenov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Citicolin (ceraxon) is used as a neuroprotector in the treatment of acute stroke and vascular cognitive disorders. Experimental animal studies have demonstrated that citicolin reduces the extent of cerebral infarct and increases the degree of functional recovery. A few clinical trials have provided evidence for the efficacy of intravenous or oral citicolin used within the first 24 hours of ischemic stroke or cerebral hemorrhage in recovery of neurological functions. Citicolin is effective in memory and behavioral disorders in elderly patients with chronic cerebrovascular diseases. The use of citicolin has been found to be safe in stroke and vascular cognitive disorders.

Key words: stroke, ischemic stroke, cerebral hemorrhage, vascular cognitive disorders, citicolin.

Vladimir Anatolyevich Parfenov: vladimirparfenov@mail.ru

Лечение инсульта

Лечение инсульта наиболее эффективно в условиях специализированного отделения, поэтому во всех случаях его развития показана экстренная госпитализация больного [1—4]. При ведении больного инсультом необходимы тщательное наблюдение за его состоянием с целью выявления изменений, которые требуют коррекции (нарушение дыхания или сердечного ритма, значительное изменение АД и др.), а также предупреждение возможных осложнений (пневмонии, пролежней, контрактур и др.). Всем больным показан мониторинг АД, ЭКГ, температуры тела в течение не менее 24 ч с момента развития инсульта. У больных с тяжелым инсультом и/или нарушением глотания необходим контроль баланса жидкостей и электролитов.

Искусственная вентиляция легких показана больным инсультом с расстройством сознания при поражении ствола головного мозга, приводящего к нарушению самопроизвольного дыхания. Она также применяется в случае выраженного отека головного мозга для снижения внутричерепного давления.

В случае гипогликемии (уровень глюкозы в крови — <2,8 ммоль/л) показаны введение глюкозы и регулярный мониторинг за ее содержанием в крови. При значительной и стойкой гипергликемии (уровень глюкозы в крови >10 ммоль/л) введение инсулина улучшает исход заболевания, при этом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови для коррекции дозы инсулина.

У больных с отеком головного мозга ограничивают прием гипотензивных растворов, устраняют гипоксию, гиперкапнию и гипертермию, которые могут усилить отек. Голову больного необходимо поднять на 20—30°, чтобы улучшить венозный отток крови, следует избегать назначения антигипертензивных средств, вызывающих расширение сосудов головного мозга. Для лечения отека головного мозга используют гипервентиляцию, осмотические диуретики, дренирование цереброспинальной жидкости или прибегают к хирургическому лечению. В настоящее время не доказано, что гипервентиляция, глюкокортикоиды или осмотические диуретики (глицерол, маннитол), снижая внутричерепное давление, улучшают исход инсульта [3, 4]. Маннитол обычно используют в дозе 0,25—0,5 г/кг массы

тела внутривенно в течение 20 мин и повторяют введение каждые 6 ч. Глицерол назначают внутрь (10% раствор в дозе 0,25–1,0 г/кг каждые 4–6 ч) или внутривенно капельно (10% раствор из расчета 1–2 мл/кг на 2 ч).

При активизации больного необходимо постепенное увеличение физических нагрузок. Большое значение имеют лечебная гимнастика (при наличии двигательных расстройств) и логопедические занятия (у больных с речевыми нарушениями). Ранняя активизация представляет одно из важных направлений ведения пациентов с инсультом, она снижает риск развития пневмонии, эмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен голени, появления пролежней, мышечных контрактур. Во время активизации больного необходим тщательный контроль со стороны персонала, чтобы избежать возможных падений и травм.

При кровоизлиянии в мозг обсуждается целесообразность хирургического лечения, которое в некоторых случаях представляется единственным способом спасения жизни больного [1]. Хирургическое лечение (удаление или дренирование гематомы) может спасти жизнь больного при кровоизлиянии в мозжечок. При небольших гематомах в мозжечок и ясном сознании больного или в случаях, когда с момента кровоизлияния прошло более 1 нед, рекомендуется консервативное ведение, но при появлении симптомов компрессии ствола мозга необходимо экстренное хирургическое вмешательство. При других локализациях внутримозгового кровоизлияния также обсуждается возможность хирургического лечения; при больших размерах гематомы (>40 мл) операция иногда спасает жизнь больного; при медиальной локализации кровоизлияния возможно стереотаксическое дренирование гематомы. Если у больного с кровоизлиянием в мозг выявлена артериальная аневризма или сосудистая мальформация, также предполагается хирургическое лечение. У больных с нарушением сознания операция обычно откладывается до его восстановления.

При ишемическом инсульте в первые 3 ч с момента заболевания наиболее эффективно внутривенное введение тканевого активатора плазминогена при отсутствии противопоказаний к его применению [1–4]. Недавно доказана эффективность применения внутривенного тромболитика и в период его проведения в более отдаленные сроки (от 3 до 4,5 ч) с начала развития ишемического инсульта [5].

Тканевый активатор плазминогена вводится внутривенно из расчета 0,9 мг/кг (но не более 90 мг), 10% раствора вводится в течение 1 мин, остальная часть — в течение последующих 60 мин. Во время тромболитика больной наблюдается в палате интенсивной терапии с мониторингом основных жизненно важных функций.

В специализированных центрах, где имеется высококвалифицированный персонал для проведения церебральной ангиографии, возможно проведение внутриартериального тромболитика [3, 4]. Внутриартериальный тромболитик обычно используют при ишемическом инсульте, вызванном закупоркой средней мозговой артерии. В качестве тромболитиков применяют тканевый активатор плазминогена, урокиназу или проурокиназу.

В острейшем периоде ишемического инсульта показано применение аспирина в дозе 160–325 мг/сут, который назначается сразу в тех случаях, когда не проводится тромболитик, или через сутки после его проведения [3, 4].

Декомпрессивная краниотомия с удалением височной доли остается одним из наиболее эффективных методов лече-

ния отека головного мозга у больных с обширным инфарктом головного мозга, имеющих высокий риск смертельного исхода [3, 4]. При выраженном отеке мозжечка эффективна субокципитальная декомпрессия головного мозга с удалением некротических масс. При развитии гидроцефалии у больных инфарктом мозжечка может быть эффективно дренирование желудочков для уменьшения внутричерепного давления. Во всех случаях планируемой операции необходимо ее обсуждение с родственниками больного с учетом высокой вероятности значительной инвалидности больного в случае выживания.

Нейропротективная терапия при инсульте. В течение длительного времени изучается эффективность нейропротективной терапии в остром периоде инсульта. Обнаруженные при ишемическом поражении головного мозга изменения (активация возбуждающих аминокислот, выход кальция во внеклеточное пространство, апоптоз, активация внутриклеточных протеаз, повреждающее действие свободных радикалов, воспалительный ответ, повреждение клеточных мембран) дают основание для применения в остром периоде инсульта лекарственных средств, уменьшающих степень повреждения вещества головного мозга и оказывающих тем самым нейропротективное действие [2, 3].

В экспериментальных исследованиях на животных (модель искусственной ишемии головного мозга) получены данные об эффективности многих лекарственных средств, однако ни одно из них не доказано полностью в качестве эффективного у больных ишемическим инсультом при проведении больших плацебоконтролируемых исследований [3, 4].

В нашей стране у больных инсультом используются различные препараты (актовегин, аплегин, винпоцетин, глиатилин, глицин, мексидол, нимодипин, пирацетам, семакс, церебролизин и др.), при этом только часть из них изучена в крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях.

Поэтому несомненный интерес представляют данные об использовании цитиколина, активно изучаемого при инсульте в странах Западной Европы, США и Японии в течение последних 30 лет. В настоящее время это единственный препарат, эффективность которого на основании метаанализа отмечена в Европейских рекомендациях по ведению больного ишемическим инсультом [4].

Цитиколлин (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 фосфолипидов, в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди).

Цитиколлин при приеме внутрь хорошо всасывается, его содержание в плазме крови после перорального приема имеет 2 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. Цитиколлин выделяется из организма с мочой и при дыхании вместе с углекислым газом.

В клинических исследованиях у пациентов с различными заболеваниями нервной системы и добровольцев отмечена безопасность цитиколина, не наблюдалось каких-либо серьезных побочных клинических действий, изменений в анализе крови, ЭКГ, ЭЭГ. Анализ побочных эффектов цитиколина у 2817 пожилых больных (60–80 лет) по-

казал, что побочные эффекты встречаются сравнительно редко, протекают легко и обычно не требуют отмены лечения [6]. В этой большой группе больных зарегистрирован 151 случай проявления побочных эффектов (примерно у 5% пациентов). Наиболее часто встречались периодические боли в желудке или диарея (102 случая), значительно реже — артериальная гипотензия, брадикардия или тахикардия (16 наблюдений).

При развитии ишемии головного мозга возникает снижение уровня аденозинтрифосфата, что приводит к утечке ионов через клеточные мембраны, деполаризации мембран, высвобождению глутамата и других возбуждающих аминокислот, вызывающих гибель нейронов по механизмам апоптоза и некроза. Гибель нейронов вследствие апоптоза опосредуется активацией каспаз. В экспериментальных исследованиях показано снижение активности каспаз и прокаспаз при введении цитиколина. Цитиколин 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 [7]. Холин, входящий в состав цитиколина, служит основой для образования ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге имеет большое значение в развитии нарушений памяти и других когнитивных функций.

Цитиколин в экспериментальной модели ишемии головного мозга. В экспериментальной модели инсульта у крыс, вызванного перевязкой на 2 ч правой средней мозговой артерии, изучалось влияние различных доз цитиколина (100 и 500 мг/кг массы тела животного) по сравнению с плацебо [8]. Цитиколин или плацебо применялись в течение 6 сут. В группе крыс, получавших после развития инсульта большие дозы цитиколина, отмечено уменьшение объема инфаркта по сравнению с группой плацебо. В группе крыс, получавших малые дозы цитиколина, отмечена лишь тенденция к снижению объема церебрального инфаркта. В группах крыс, получавших цитиколин, отмечено также уменьшение степени отека головного мозга по сравнению с группой плацебо.

В другом экспериментальном исследовании отмечено улучшение функционального восстановления при длительном (в течение 28 сут) использовании цитиколина после развития инсульта [9]. Гистологические исследования показали, что в группе крыс, получавших цитиколин, более выражены восстановительные процессы в ткани головного мозга, чем в группе плацебо.

Показано положительное влияние цитиколина при его использовании как дополнение к тромболизису в экспериментальной модели эмболического инсульта [10]. Группы животных получали цитиколин в дозе 250 или 500 мг/кг массы тела либо плацебо в сочетании или без тромболитика (тканевого активатора плазминогена). Размер инфаркта головного мозга был достоверно меньше в группах крыс, которые получали комбинацию тромболитика и цитиколина. Функциональное восстановление после экспериментального инсульта было лучше в группах животных, получавших как тромболитик, так и цитиколин в больших дозах (без тромболитика).

В аналогичном исследовании сравнивалась эффективность цитиколина, назначаемого до или после введения тромболитика (тканевого активатора плазминогена) в экспериментальной модели эмболического инсульта [11]. Экспериментальные животные были разделены на 5 групп: 1)

контрольная; 2) с применением тромболитика в дозе 5 мг/кг массы тела через 30 мин после развития инсульта; 3) цитиколина — 250 мг/кг массы тела через 10 мин, 24 и 48 ч после развития инсульта; 4) комбинации тромболитика с цитиколином, вводимым до тромболитика; 5) комбинации тромболитика с цитиколином, вводимым через 10 мин после тромболитика. В группе животных, которые получили комбинацию тромболитика с цитиколином, вводимым после тромболизиса, установлено снижение частоты смертельных исходов и объема инфаркта головного мозга по сравнению с контрольной группой. В группе, в которой цитиколин вводился до тромболитика, не отмечено каких-либо преимуществ перед применением только тромболитика. Авторы полагают, что эффективность цитиколина, введенного после тромболизиса, обусловлена тем, что он обеспечивает защиту вещества головного мозга от повреждения, вызванного реперфузией вследствие тромболизиса.

Аналогичный положительный результат получен и при использовании цитиколина в качестве дополнения к урокиназе в экспериментальной модели инсульта у крыс [12]. Цитиколин, введенный однократно или в течение нескольких суток, уменьшал объем повреждения вещества головного мозга.

Цитиколин при ишемическом инсульте. Цитиколин представляет собой одно из немногих лекарственных средств, эффективность которого в качестве нейропротектора при острой стадии ишемического инсульта активно изучается в последние 30 лет в некоторых странах Европы и Японии. Проведено несколько многоцентровых плацебо-контролируемых исследований в остром периоде ишемического инсульта, в ходе которых было показано улучшение восстановления неврологических функций в группе больных, принимающих цитиколин, по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Также отмечено положительное влияние цитиколина на память и другие когнитивные функции у больных ишемическим инсультом. В исследованиях, в которых при оценке действия цитиколина использовался анализ повторных магнитно-резонансных томограмм головного мозга, показано уменьшение объема повреждения головного мозга при использовании цитиколина.

Одно из первых многоцентровых плацебоконтролируемых исследований, посвященных изучению эффективности цитиколина, было проведено в Японии. [13]. В этом исследовании изучалась эффективность цитиколина, назначаемого в дозе 1000 мг/сут в течение 14 дней заболевания. Пациенты со средним или тяжелым ишемическим инсультом ($n=272$) методом рандомизации были разделены на 2 группы: в одной ($n=133$) получали цитиколин, в другой ($n=139$) — плацебо. Результаты исследования показали положительное влияние цитиколина на уровень сознания у больных тяжелым инсультом. На 14-й день заболевания существенное улучшение установлено у 54% больных, леченных цитиколином, и только у 29% больных в группе плацебо. Результаты исследования показали положительное влияние цитиколина, назначаемого с 1-х суток ишемического инсульта, на восстановление неврологических функций.

Наиболее крупные многоцентровые плацебоконтролируемые двойные слепые исследования эффективности цитиколина при ишемическом инсульте были проведены в США [14–16].

В ходе многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования сравнивалась эффективность

различных доз цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут) с плацебо у 259 больных ишемическим инсультом [14]. Все больные (65 в каждой из групп с применением цитиколина и 64 — в группе плацебо) получали цитиколлин или плацебо с 1-х суток заболевания. Лечение продолжалось в течение 6 нед с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. Оценкой эффективности служили выраженность неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, степень инвалидности по индексу Бартел и шкале Ренкина, когнитивные функции по краткой шкале оценки психического статуса. По всем этим критериям на 12-й неделе с момента развития инсульта отмечено улучшение в группе пациентов, принимавших цитиколлин, по сравнению с группой плацебо. Значительная степень восстановления неврологических функций (90 баллов и более по индексу Бартел) через 12 нед с момента возникновения инсульта (первичная цель исследования) достоверно чаще отмечалась в группе больных, принимавших цитиколлин в дозе 500 и 2000 мг/сут, по сравнению с группой плацебо. На основании полученных результатов авторы исследования рекомендовали назначение цитиколина в дозе 500 мг/сут в течение 6 нед начиная с 1-х суток развития ишемического инсульта.

В последующем исследовании сравнивалась эффективность цитиколина, принимаемого внутрь в дозе 500 мг/сут, и плацебо у 394 больных ишемическим инсультом [15]. В исследование включали больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, у которых степень неврологического дефицита составляла 5 баллов и более по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США. В целом не отмечено достоверного улучшения восстановления (по индексу Бартел и шкале тяжести инсульта) у больных, леченных цитиколлином в течение 6 нед, по сравнению с группой плацебо через 12 нед с момента развития инсульта. В определенной степени это могло быть обусловлено тем, что в группе плацебо оказались больные с исходно более легкой степенью инсульта (≤ 8 баллов по шкале тяжести инсульта имели 22% больных в группе лечения и 34% в группе плацебо). Анализ эффективности лечения у пациентов, имеющих исходно значительную степень неврологического дефицита (≥ 8 баллов по шкале тяжести инсульта), показал, что очень хорошее восстановление (≥ 95 баллов по индексу Бартел) чаще встречалось в группе больных, леченных цитиколлином (33%), чем в группе больных, получавших плацебо ($p=0,05$). Авторы пришли к выводу: цитиколлин эффективен у больных с умеренной и значительной степенью неврологического дефицита (≥ 8 баллов по шкале тяжести инсульта).

В другом исследовании оценивалась эффективность цитиколина в дозе 2000 мг/сут (перорально в 2 приема) у 899 больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии [16]. Лечение начиналось в 1-е сутки инсульта, продолжалось в течение 6 нед с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. В исследование включали больных, имеющих не менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США. Конечной точкой исследования было значительное восстановление неврологических функций (на 7 баллов и более по шкале тяжести инсульта) через 12 нед с момента развития инсульта. В конце лечения значительная степень восстановления зарегистрирована у 52% больных, леченных цитиколлином, и у 51% больных в группе плацебо (различия недостоверны). Однако очень хорошее восстановление (инвалидность по шкале Ренкина 0—1 балл) достоверно чаще

отмечалось в группе больных, принимавших цитиколлин (26%), чем в группе плацебо (20%, $p=0,025$).

Проведен анализ результатов нескольких плацебоконтролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность перорального применения различных доз цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут) при ишемическом инсульте [17]. В анализ были включены 789 больных, получавших цитиколлин, и 583 пациента, принимавших плацебо, которые исходно имели инсульт средней или тяжелой степени выраженности (≥ 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США). Значительное восстановление (степень инвалидности по шкале Ренкина 1 балл или менее, степень инвалидности по шкале Бартел 95 баллов и более, регресс неврологических расстройств на 8 баллов и более по шкале тяжести инсульта) имело место у 25,2% больных, леченных цитиколлином, и достоверно реже ($p=0,003$) — у 20,2% — в группе плацебо. Наиболее часто (27,9%) значительное восстановление наблюдалось у больных, принимавших цитиколлин в дозе 2000 мг/сут. Безопасность перорального применения цитиколина не отличалась от таковой плацебо. По заключению авторов анализа, пероральное применение цитиколина повышает вероятность значительного восстановления через 3 мес с момента развития ишемического инсульта средней или тяжелой степени выраженности.

К настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения цитиколина у больных ишемическим инсультом. Исследователи Южной Кореи проанализировали результаты лечения 4191 больного ишемическим инсультом с использованием пероральной формы цитиколина в суточной дозе от 500 до 2000 мг начиная с первых 24 ч от момента начала заболевания (3736 больных) или позднее (455 больных) и на протяжении не менее 6 нед [18]. В результате терапии отмечено уменьшение неврологического дефицита и степени инвалидности, оцениваемой по индексу Бартел и шкале Ренкина, в конце 6-й недели с момента развития инсульта. В группе из 125 больных, принимавших цитиколлин в течение 12 нед, установлено достоверное улучшение показателей неврологических функций по сравнению с группой больных, которые использовали цитиколлин в течение 6 нед. Отмечены хорошая переносимость лечения цитиколлином, отсутствие серьезных побочных эффектов.

С 2006 г. в 56 клинических центрах проводится новое крупное международное исследование эффективности цитиколина в остром периоде ишемического инсульта — ICTUS (The International Citicoline Trial in acUte Stroke). Первичная цель этого исследования — доказать преимущество цитиколина (по сравнению с плацебо) в отношении восстановления неврологических функций через 12 нед с момента развития ишемического инсульта [19]. В качестве показателей восстановления используются такие широко известные оценочные шкалы, как тяжесть инсульта по шкале Национального института здоровья США, индекс Бартел и шкала Ренкина.

Цитиколлин при кровоизлиянии в мозг. При кровоизлиянии в головной мозг возникает дополнительная его ишемия в области прилежащих к гематоме тканей, что определяет целесообразность применения нейропротекторов в остром периоде инсульта. На экспериментальных моделях внутри-мозгового кровоизлияния показано, что при использовании цитиколина наблюдается уменьшение отека головного мозга и объема зоны ишемии вокруг гематомы [10].

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

**Инновационный
нейропротектор
с доказанной
эффективностью**

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. номер: ЛСР 000089 от 31.05.2007 для перорального раствора,
ЛСР 002287/07 от 17.08.07 для инъекционных форм.
Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

1. Andersen M, Overgaard K, Meden P, et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Stroke 1998; 19: 211-216.
3. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

ООО «Никомед Дистрибушн Сента»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2,
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

В недавно проведенном в 4 университетских центрах Испании исследовании отмечен положительный эффект цитиколина у больных с кровоизлиянием в головной мозг [20]. В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было включено 38 больных в возрасте 40–85 лет, госпитализированных в течение 6 ч после развития первичного кровоизлияния в полушарие головного мозга. Во всех случаях диагноз был подтвержден методами визуализации головного мозга (компьютерной или магнитно-резонансной томографией). У всех больных тяжесть инсульта превышала 8 баллов по шкале комы Глазго, а тяжесть неврологического дефицита была >7 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США. Больные в течение 2 нед получали плацебо или цитиколлин (1 г каждые 12 ч перорально, если больной мог самостоятельно глотать, или внутривенно). Эффективность лечения определяли по степени инвалидизации больных, оцениваемой через 3 мес по модифицированной шкале Ренкина. Из группы больных, леченных цитиколлином, через 3 мес 5 не нуждались в посторонней помощи (степень инвалидизации по шкале Ренкина <2 баллов), а среди больных, получавших плацебо, — только 1. Частота серьезных нежелательных явлений в 2 группах была одинакова (по 4 пациента). Полученные данные указывают на эффективность и безопасность применения цитиколина при кровоизлиянии в головной мозг, но данные требуют подтверждения в более крупном многоцентровом исследовании.

У пожилых больных, перенесших кровоизлияние в мозг и имеющих расстройства памяти, отмечено, что применение цитиколина в дозе 500 и 1000 мг/сут, а также в комбинации с нимодипином (90 мг/сут) улучшает способность к запоминанию слов и предметов при их кратковременной (в течение 2 с) демонстрации [21].

Цитиколлин при сосудистых когнитивных нарушениях.

Цитиколлин на экспериментальной модели ишемии головного мозга у гипертензивных крыс, вызванной перевязкой средней мозговой артерии, уменьшал повреждение клеточных мембран нейронов, ослаблял поведенческие расстройства [22]. Этот положительный эффект цитиколина наиболее выражен при легкой степени ишемии головного мозга крыс. В экспериментальных исследованиях на крысах также показано, что препарат уменьшает расстройства памяти и поведения животных [23].

Положительный эффект цитиколина отмечен также на экспериментальной модели хронической ишемии мозга, вызванной двусторонним закрытием общих сонных артерий у крыс [24]. В группе животных, которым в течение 21 сут вводили цитиколлин, установлены достоверное улучшение поведения и уменьшение степени поражения белого вещества головного мозга (лейкоареоза) по сравнению с группой крыс, получавших плацебо.

Цитиколлин оказывает положительное влияние на высшие психические функции при расстройствах памяти и поведения у пожилых больных, имеющих хроническое цереброваскулярное заболевание. Это заключение сделано на основе метаанализа результатов 14 исследований, в которых оценивали влияние цитиколина на когнитивные функции у пожилых больных, имеющих расстройство памяти вследствие хронического цереброваскулярного заболевания, умеренного сосудистого когнитивного нарушения или сосудистой деменции [25].

В этих исследованиях длительность лечения колебалась от 20 дней до 12 мес (7 исследований — от 20 до 30 дней, 1 исследование — до 6 нед, 4 — от 2 до 3 мес, 1 исследование — более 3 мес и 1 — до 12 мес). Влияние цитиколина на память изучалось у 884 пациентов с различными типами цереброваскулярного заболевания. Установлено достоверное улучшение показателей памяти у пациентов, принимающих цитиколлин, по сравнению с группой плацебо независимо от типа цереброваскулярного заболевания ($p < 0,005$). Также изучалось действие цитиколина на поведение и умственные способности у 814 пациентов, имеющих различные типы цереброваскулярного заболевания. Достоверное улучшение показателей поведения и умственных способностей было установлено у пациентов, принимающих цитиколлин, по сравнению с группой плацебо, независимо от типа цереброваскулярного заболевания ($p < 0,004$). Отмечена хорошая переносимость цитиколина у пожилых больных с когнитивными расстройствами.

С учетом потенциальной возможности цитиколина улучшать когнитивные функции в настоящее время в США проводится многоцентровое исследование, в ходе которого изучается влияние цитиколина на когнитивные функции у больных, перенесших травматическое повреждение головного мозга различной степени тяжести [26]. В рамках исследования 1292 пациента будут принимать 1000 мг цитиколина 2 раза в сутки или плацебо. Оценка функционального состояния и когнитивных функций пациентов планируется через 30, 90 и 180 дней с момента включения в исследование.

Таким образом, цитиколлин (**Цераксон**), зарегистрированный в нашей стране в качестве нейропротектора для лечения острой стадии инсульта (ишемического инсульта или кровоизлияния в мозг) и когнитивных расстройств, прошел тщательное изучение в экспериментальных и крупных многоцентровых плацебоконтролируемых двойных слепых исследованиях в странах Западной Европы, Японии и США. Экспериментальные исследования на животных показали, что цитиколлин уменьшает размеры церебрального инфаркта и увеличивает степень функционального восстановления. Результаты нескольких клинических исследований подтвердили эффективность цитиколина, применяемого внутривенно или перорально, начиная с 1-х суток ишемического инсульта или кровоизлияния в мозг, в отношении восстановления неврологических функций. По данным экспериментальных исследований, применение цитиколина после тромболизиса повышает эффективность лечения; для подтверждения этого заключения необходимо проведение клинических многоцентровых плацебоконтролируемых исследований. Немаловажны сообщения о том, что цитиколлин эффективен при расстройствах памяти и поведения у пожилых больных, страдающих хроническим цереброваскулярным заболеванием и имеющих расстройства памяти и поведения (сосудистые когнитивные расстройства). Большое значение в клинической практике имеет убедительно доказанная безопасность цитиколина как при инсульте, так и при сосудистых когнитивных расстройствах. Несомненно, что многие вопросы, связанные с эффективностью применения цитиколина при инсульте и когнитивных нарушениях, требуют дальнейшего изучения, что послужило основой для проведения новых больших многоцентровых плацебоконтролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. Т.1, с. 232—303.
2. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008;288 с.
3. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. 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(5):1655—711.
4. 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.
5. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317—29.
6. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. *Drug surveillance study in 2817 cases. Arzneimittelforschung* 1983;33:1073—80.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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;247:121—9.
12. Shuaib A., Yang Y., Li Q. Evaluating the efficacy of citicoline in embolic ischemic stroke in rats: neuroprotective effects when used alone or in combination with urokinase. *Exp Neurol* 2000;161:733—9.
13. 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.
14. 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.
15. 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—97.
16. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001;57:1595—602.
17. 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.
18. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:171—6.
19. Bolland K., Whitehead J., Cobo E., Secades J.J. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline. *Pharm Stat* 2009;8:136—49.
20. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:380—5.
21. Alvarez X.A., Laredo M., Corzo D. et al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19:201—10.
22. Aronowski J., Strong R., Grotta J.C. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurol Res* 1996;18:570—4.
23. Petkov V.D., Kehayov R.A., Mosharrof A.H. et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits. *Arzneimittelforschung* 1993;43:822—8.
24. Lee H.J., Kang J.S., Kim Y.I. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol* 2009;5:33—8.
25. 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;(2):CD000269.
26. Zafonte R., Friedewald W.T., Lee S.M. et al. Citicoline Brain Injury Treatment (COBRIT) Trial: Design and Methods. *J Neurotrauma* 2009; Oct 5 [Epub ahead of print].

Н.В. Пизова

Ярославская государственная медицинская академия

Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении неврологических заболеваний

MILGAMMA AND MILGAMMA COMPOSITUM IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISEASES

N.V. Pizova

Yaroslavl State Medical Academy

High doses of B-group vitamins are currently used to treat a variety of neurological diseases. The performed numerous studies have shown the positive effect of Milgamma and Milgamma compositum on subjective and objective clinical parameters in patients with various nervous system lesions: alcoholic and diabetic polyneuropathy, trigeminal neuralgia, discogenic lumbosacral radiculopathy, etc.

Key words: benfotiamine, neurological diseases, milgamma, milgamma compositum, complications of diabetes mellitus.

Natalya Vyacheslavovna Pizova: pizova@yandex.ru

В настоящее время витамины группы В в высоких дозах используются для лечения большого круга неврологических заболеваний: невропатий, невралгий, полиневропа-

тий, радикулопатий, ретробульбарных невритов, а также при системных заболеваниях, связанных с доказанным недостатком витаминов группы В. Витамины группы В обла-