

В.А. Парфенов, Т.Г. Фатеева, О.В. Косивцова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

## Клинический опыт применения Цераксона при ишемическом инсульте

*Цитиколин (Цераксон) — нейропротективное лекарственное средство, применяемое в остром периоде инсульта и при хронических cerebrovasкулярных заболеваниях. У 24 больных ишемическим инсультом — ИИ (13 мужчин, 11 женщин, средний возраст  $68,2 \pm 9,3$  года) изучены эффективность и безопасность применения Цераксона по 2000 мг/сут внутривенно в течение 10 сут, затем внутрь в течение 35 сут с оценкой его влияния на когнитивные функции. За период лечения никто из больных не умер, не развилось повторного инсульта, инфаркта миокарда или других сосудистых событий. У большинства (18 из 24) больных наблюдали постепенный регресс неврологических нарушений, уменьшение степени инвалидности. Отмечено положительное влияние Цераксона на когнитивные функции, их улучшение к 45-му дню с момента развития заболевания. Полученные данные согласуются с результатами больших многоцентровых исследований, показавших эффективность и безопасность цитиколина при ИИ.*

**Ключевые слова:** лечение ишемического инсульта, цитиколин (Цераксон).

**Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

### CLINICAL EXPERIENCE WITH CERAXON USED IN ISCHEMIC STROKE

V.A. Parfenov, T.G. Fateyeva, O.V. Kosivtsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*Citicoline (Ceraxon) is a neuroprotective agent used in acute ischemic stroke (IS) and chronic cerebrovascular diseases. The efficiency and safety of Ceraxon intravenously in a dose of 2000 mg/day for 10 days, then orally for 35 days with evaluation of its effect on cognitive functions were studied in 24 patients (13 men, 11 women; mean age  $68.2 \pm 9.3$  years) with IS. During treatment, none of the patients died or developed recurrent stroke, myocardial infarction, or other vascular events. A gradual regression of neurological disorders and a lower degree of disability were observed in most patients (18/24). Ceraxon was found to have a positive effect on cognitive function and their improvement on day 45 after disease onset. The findings agree with the results of the multicenter studies showing the efficacy and safety of citicoline in IS.*

**Key words:** treatment for ischemic stroke, citicoline (Ceraxon).

**Contact:** Vladimir Anatolyevich Parfenov [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

Эффективность нейропротективной терапии в остром периоде инсульта изучается в течение длительного времени. 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 изучения в остром периоде инсульта лекарственных средств, уменьшающих степень повреждения вещества головного мозга и оказывающих тем самым нейропротективное действие [1–3, 15].

В экспериментальных исследованиях на животных (модель искусственной ишемии головного мозга) получены данные об эффективности многих лекарственных средств, однако эффективность ни одного из них полностью не доказана у больных ишемическим инсультом (ИИ) при проведении крупных плацебоконтролируемых исследований [1–4].

В нашей стране у больных инсультом используются различные лекарственные средства (актовегин, аплегин, винпоцетин, глиатилин, глицин, мексидол, нимодипин, пирацетам, семакс, церебролизин и др.), при этом только часть из них изучена в больших многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях. Несомненный интерес представляют данные об использовании у таких больных

Цераксона (цитиколина). В настоящее время это единственное нейропротективное средство, положительный эффект которого, по данным метаанализа, отмечен в Европейских рекомендациях по ведению больных ИИ [4].

Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) — 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 (путь Кеннеди).

В клинических исследованиях у пациентов с различными заболеваниями нервной системы и добровольцев доказаны безопасность лечения цитиколином, отсутствие серьезных нежелательных явлений, изменений анализов крови, ЭКГ, ЭЭГ [5].

Цераксон 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 [6–9]. 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.

В последние 30 лет в ряде стран Европы, в Японии и США активно изучаются нейропротективные свойства цитиколина у больных с острой стадией ИИ. Наиболее крупные многоцентровые двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности цитиколина при ИИ проведены в США [10–12].

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании сравнивали эффективность различных доз цитиколина (500; 1000 и 2000 мг/сут) и плацебо у 259 больных ИИ [10]. Все больные (65 в каждой группе 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. Об эффективности терапии судили по выраженности неврологического дефицита, оцениваемого по шкале тяжести инсульта (Национального института здоровья США — NIN-NINDS), степени инвалидности — по индексу Бартеля и шкале Ренкина, регрессу нарушений когнитивных функций — по краткой шкале оценки психического статуса. По всем этим критериям на 12-й неделе с момента развития ИИ констатировано улучшение в группе больных, принимавших цитиколин, по сравнению с группой плацебо. Значительная степень восстановления неврологических функций (90 баллов и более по индексу Бартеля) через 12 нед с момента возникновения ИИ (первичная цель исследования) достоверно чаще отмечалась в группах больных, леченных цитиколином в дозе 500 и 2000 мг/сут, по сравнению с группой плацебо.

В последующем исследовании сравнивали эффективность цитиколина, принимаемого внутрь в дозе 500 мг/сут, и плацебо у 394 больных ИИ [11]. В исследование включали пациентов с ИИ в бассейне средней мозговой артерии, у которых степень неврологического дефицита составляла 5 баллов и более по шкале тяжести инсульта. В целом не отмечено достоверного улучшения восстановления (по индексу Бартеля и шкале тяжести инсульта) у больных, леченных цитиколином в течение 6 нед, по сравнению с группой плацебо через 12 нед после развития ИИ. В определенной степени это могло быть обусловлено тем, что в группе плацебо оказались больные с исходно более легкой степенью ИИ (8 баллов и менее по шкале тяжести инсульта имели 22% больных в группе цитиколина и 34% больных в группе плацебо). Анализ эффективности лечения у больных с исходно значительной степенью неврологического дефицита (8 баллов и более по шкале тяжести инсульта) показал, что очень хорошее восстановление (95 баллов и более по индексу Бартеля) чаще встречалось в группе леченных цитиколином (33%), чем в группе плацебо ( $p=0,05$ ).

В еще одном исследовании оценивали эффективность цитиколина по 2000 мг/сут (перорально в 2 приема) у 899 больных ИИ в бассейне средней мозговой артерии [12]. Лечение начинали в 1-е сутки инсульта, продолжали в течение 6 нед с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. В исследование включали больных с показателями по шкале тяжести инсульта не менее 8 баллов. 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 констатирована у 52% больных, леченных цитиколином, и у 51% больных в группе плацебо (различия недостоверны). Однако очень хорошее восстановление (степень инвалидизации по шкале Ренкина — 0–1 балл) достоверно чаще отмечалось в

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

Проведен анализ эффективности перорального применения цитиколина на основе результатов нескольких плацебоконтролируемых исследований, в которых оценивали различные дозы препарата (500; 1000 и 2000 мг/сут) при ИИ [13]. В анализ было включено 789 больных, получавших цитиколин, и 583 больных из группы плацебо, у которых исходно был инсульт средней или тяжелой степени выраженности (8 баллов и более по шкале тяжести инсульта). Значительное восстановление (степень инвалидизации по шкале Ренкина — 1 балл или менее, степень инвалидизации по шкале Бартеля — 95 баллов и более, регресс неврологических расстройств — на 8 баллов и более по шкале тяжести инсульта) отмечено у 25,2% больных в группе цитиколина и достоверно реже ( $p=0,003$ ) — у 20,2% больных в группе плацебо. Наиболее часто (27,9%) значительное восстановление наблюдалось у леченных цитиколином в дозе 2000 мг/сут. Безопасность перорального применения цитиколина не отличалась от таковой плацебо.

Одной из возможных схем применения Цераксона при ИИ является внутривенное введение в течение 10 сут, затем прием внутрь в виде раствора в течение 35 дней. Такая схема лечения Цераксоном — распространенная практика назначения нейропротективных средств в нашей стране, поэтому несомненный интерес представляет выяснение влияния этой терапии на степень неврологического дефицита, когнитивные функции, а также социальную и бытовую адаптацию больных ИИ.

**Цель исследования** — выяснение эффективности и безопасности применения Цераксона (внутривенное введение в течение 10 сут, затем прием внутрь в течение 35 сут) у больных ИИ, а также оценка его влияния на когнитивные функции.

**Материал и методы.** В исследование включали пациентов среднего и пожилого возраста, которые были госпитализированы в первые 48 ч с момента развития ИИ и не имели нарушений сознания (комы, сопора) при госпитализации, а также тяжелых или нестабильных соматических заболеваний, других тяжелых неврологических или психических расстройств.

В исследование вошли 24 больных в возрасте от 50 до 83 лет (средний возраст 68 лет). Всем больным проводили компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) для подтверждения диагноза ИИ и исключения других заболеваний, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, ЭКГ, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование грудной клетки, при необходимости ЭКГ и другие исследования. Неврологический статус оценивали в баллах по шкале тяжести инсульта, предложенной Национальным институтом здоровья США. Оценка степени инвалидизации больных проводили в баллах по шкалам Ренкина и Бартеля. Для нейропсихологического исследования использовали краткую шкалу оценки психического статуса, батарею тестов для выявления лобной дисфункции, тест запоминания 12 слов.

Инсульт локализовался в каротидной системе у 18 больных, в вертебробазилярной системе — у 6. Атеротромботический подтип ИИ отмечен у 7 пациентов, кардиоэмболический — у 6, лакунарный — у 7, у остальных 4 больных могло быть сочетание нескольких причин ИИ (неясный ИИ). Пациенты находились в больнице от 12 до 32 дней, в среднем  $22,2 \pm 5,2$  дня.

Длительность наблюдения за больными составила 45 сут, в этот период оценивали новые сосудистые события (инсульт, инфаркт, острая сосудистая смерть), динамику неврологического статуса, когнитивных функций, возможные побочные эффекты лечения.

Пациенты получали стандартную терапию в остром периоде ИИ (ацетилсалициловую кислоту 100—300 мг/сут, при показаниях — гипотензивные средства и др.), а также Цераксон в виде внутривенного введения в течение 10 сут по 2000 мг/сут, затем в виде раствора для приема внутрь по 2000 мг в течение 35 сут. Оценку неврологического статуса и побочных эффектов проводили постоянно в период пребывания пациентов в больнице (20—28 дней), а также на 40—45-й день болезни. Нейропсихологическое исследование осуществляли через 14 и 45 сут с момента возникновения ИИ, степень инвалидизации по шкалам Ренкина и Бартеля оценивали при поступлении, на 14-й и 45-й день после начала заболевания.

**Результаты исследования.** Клиническая характеристика больных при поступлении представлена в табл. 1.

За период наблюдения не было случаев летальных исходов, повторных инсультов, инфаркта миокарда или других сосудистых событий. После выписки из стационара все больные продолжили антитромботическую терапию: ацетилсалициловая кислота по 100—325 мг/сут при некардиоэмболическом инсульте или варфарин по 5—7,5 мг/сут при кардиоэмболическом. Все больные с АГ принимали антигипертензивные средства для нормализации АД. Почти половина (10 из 24) пациентов продолжили прием статинов.

Отмечена хорошая переносимость Цераксона, только у 3 больных при первых внутривенных введениях препарата наблюдалась преходящая сонливость, других побочных эффектов не было. Все пациенты оценили результаты лечения как хорошие.

У большинства (18 из 24) больных отмечены постепенный регресс неврологических нарушений и уменьшение степени инвалидизации (табл. 2).

Исследование когнитивных функций на 14-й и 45-й день ИИ показало их постепенное улучшение (табл. 3). У всех больных с выраженными когнитивными нарушениями, достигавшими степени деменции, эти расстройства, по данным анамнеза, отмечались до возникновения инсульта.

**Обсуждение результатов.** Результаты нашего исследования показали эффективность, хорошую переносимость, отсутствие существенных побочных эффектов Цераксона при его внутривенном введении по 2000 мг/сут в течение 10 сут и дальнейшем приеме его раствора в течение 35 сут. За время лечения ни один из больных не умер, во всех случаях отмечен регресс неврологических нарушений. Полученные

Таблица 1. Клиническая характеристика 24 больных ИИ

Характеристика больных	Показатель
М./ж.	13/11
Возраст, годы	68,2 ± 9,3
Время поступления с момента развития инсульта, ч	13,4 ± 8,0
Степень неврологического дефицита, баллы	6,8 ± 4,8
Функциональная активность по шкале Бартеля, баллы	72,7 ± 29,5
Степень инвалидизации по шкале Ренкина, баллы	2,7 ± 1,0
Больные:	
с АГ	21 (87,5)
с фибрилляцией предсердий	6 (25)
с инфарктом миокарда в анамнезе	3 (12,5)
с повторным ИИ	2 (8,3)
с сахарным диабетом	3 (12,5)

**Примечание.** В скобках — процент больных (здесь и в табл. 3). Средние значения представлены как (M ± δ). АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2. Неврологический статус и степень инвалидизации в течение 45 дней лечения Цераксоном у 24 больных ИИ

Срок с момента развития ИИ, дни	Степень неврологического дефицита, баллы	Инвалидизация по шкале Ренкина, баллы	Инвалидизация по индексу Бартеля, баллы
1—2	6,8 ± 4,8	2,67 ± 1,05	72,7 ± 29,5
14	3,9 ± 3,9*	2,04 ± 1,12*	78,5 ± 29,9
45	3,2 ± 3,5*	1,83 ± 1,05*	85,8 ± 22,4*

**Примечание.** \* — p < 0,05 по сравнению с 1—2-м днем ИИ.

данные об эффективности и безопасности Цераксона в остром периоде ИИ соответствуют результатам больших многоцентровых плацебоконтролируемых исследований у больных инсультом [10—12].

В настоящее время накоплен значительный клинический опыт применения цитиколина при ИИ. В Южной Корее проанализированы результаты лечения 4191 больного ИИ с использованием перорального цитиколина в суточной дозе от 500 до 2000 мг, начиная с первых 24 ч с момента развития заболевания (3736 больных) или позднее (455 больных), и на протяжении не менее 6 нед [9]. В результате лечения отмечено уменьшение неврологического дефицита и степени инвалидизации, оцениваемой по индексу Бартеля и шкале Ренкина, в конце 6-й недели с момента возникновения инсульта. В группе из 125 больных, принимавших цитиколин в течение 12 нед, установлено достоверное улучшение неврологических функций по сравнению с группой больных, которые использовали цитиколин в течение только 6 нед. Отмечены хорошая переносимость цитиколина, отсутствие серьезных побочных эффектов.

В нашем исследовании показано положительное влияние Цераксона на когнитивные функции в остром периоде ИИ, что согласуется с данными других авторов [10—12, 14].

Цитиколин оказывает положительное влияние на высшие психические функции при расстройствах памяти и поведения у пожилых больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [7, 15, 16]. В проведенных ис-

Таблица 3. Когнитивные функции у 24 больных через 14 и 45 дней с момента развития ИИ

Срок с момента развития ИИ, дни	с нормальными когнитивными функциями	Больные с умеренными когнитивными нарушениями	с выраженными когнитивными нарушениями	Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	Шкала на выявление лобной дисфункции, баллы	Запоминание 12 слов (количество слов)
14	11 (45,8)	8 (33,3)	5 (20,8)	23,0±9,7	13,1±6,7	8,2±4,7
45	14 (58,3)	5 (20,8)	5 (20,8)	24,8±8,6*	14,9±5,4*	9,1±4,5*

Примечание. \*—  $p < 0,05$  (по сравнению с 14-м днем ИИ).

следованиях длительность лечения колебалась от 20 дней до 12 мес (7 исследований — от 20 до 30 дней, 1 — до 6 нед, 4 — от 2 до 3 мес, 1 — более 3 мес и 1 — до 12 мес). Влияние цитиколина на память изучали у 884 пациентов с различными типами цереброваскулярного заболевания. При этом установлено достоверное улучшение показателей памяти у принимающих цитиколин по сравнению с группой плацебо независимо от типа цереброваскулярного заболевания ( $p < 0,005$ ). Действие цитиколина на поведение и умственные способности оценивали у 814 пациентов с различными типами цереброваскулярного заболевания. При этом установлено достоверное улучшение показателей поведения и умственных способностей у больных, леченных цитиколином, по сравнению с группой плацебо независимо от типа цереброваскулярного заболевания ( $p < 0,004$ ). Отмечена хорошая переносимость цитиколина у пожилых больных с когнитивными расстройствами.

Цераксон — препарат, зарегистрированный в нашей стране в качестве нейропротектора для лечения острой стадии инсульта (ИИ или кровоизлияния в мозг) и хронических цереброваскулярных заболеваний, когнитивных нарушений, черепно-мозговой травмы. В экспериментальных исследованиях показано, что применение цитиколина после тромболитика повышает эффективность лечения [17, 18],

что требует подтверждения в клинических многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях.

Несомненно, многие вопросы, связанные с эффективностью цитиколина при инсульте и когнитивных нарушениях, требуют дальнейшего изучения, что послужило основой для проведения крупного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования [19]. С 2006 г. в 56 клинических центрах проводится новое крупное международное исследование цитиколина в остром периоде ИИ — исследование ICTUS (The International Citicoline Trial in acUte Stroke). Первичная его цель — доказать преимущество цитиколина (по сравнению с плацебо) в отношении восстановления неврологических функций к концу 12-й недели с момента развития ИИ [19]. В качестве показателей восстановления используются такие широко известные оценочные шкалы, как шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США, индекс Бартеля и шкала Ренкина.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности, безопасности и хорошей переносимости терапии Цераксоном в течение 45 сут по 2000 мг/сут. Полученные данные согласуются с результатами больших многоцентровых исследований, в которых отмечена эффективность и безопасность цитиколина при ИИ, его положительное влияние на когнитивные функции.

## ЛИТЕРАТУРА

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. Т.1. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005; 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 Jr.G., 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.
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. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. Arzneimittelforschung 1983;33:1073—80.
6. Aronowski J., Strong R., Grotta J.C. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. Neurol Res 1996;18:570—4.
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. 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.
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. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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 Apr 18;(2):CD000269.
17. 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.
18. 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.
19. Bolland K., Whitehead J., Cobo E. et al. 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.