

Эффективность цитиколина при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии

На сегодня во всем мире инсульт является причиной около 6,2 млн смертей ежегодно. За последние 25 лет количество инсультов в развитых странах уменьшилось приблизительно на 10%, но увеличилось на аналогичный показатель в развивающихся странах. Каждый год в мире регистрируется около 12 млн инсультов, среди выживших инвалидами становятся до 70-80%, причем приблизительно 30% из них нуждаются в постоянном постороннем уходе. Очевидно, что инсульт в настоящее время приобрел статус важнейшей социально-медицинской проблемы не только в неврологии, но и в системе здравоохранения в целом.

Общеизвестно, что существует 2 основных вида инсульта: ишемический и геморрагический, к последнему относятся нетравматическое внутримозговое кровоизлияние. Согласно современным данным, соотношение ишемического и геморрагического инсульта составляет в среднем 4:1-5:1 (80-85 и 15-20% соответственно). Неудивительно, что при такой статистике основное внимание ученых и врачей сосредоточено именно на ишемических формах инсульта, разработаны эффективные схемы лечения, описывающие четкие показания к проведению тромболитической терапии. Эффективность последней доказана во многих масштабных рандомизированных исследованиях, схемы внесены в международные протоколы Европейской организации по борьбе с инсультом (ESO) и Американской ассоциации инсульта (ASA). Тем не менее, учитывая значительное количество ограничений, число пациентов с ишемическим инсультом, у которых возможно эффективное и безопасное проведение тромболитической терапии, ограничивается несколькими процентами.

В этой связи особое значение приобретает нейропротекторная терапия, которую потенциально можно проводить во всех случаях. Эффективность данной стратегии продолжает активно исследоваться как в условиях эксперимента, так и в реальной клинической практике. Одним из наиболее изученных нейропротекторных препаратов является цитиколин — единственный из нейропротекторов, включенный в рекомендации ESO. Цитиколин — природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. Попадая в организм, цитиколин гидролизует на холин и цитидин. Эти вещества поступают в системный кровоток, проходят через гематоэнцефалический барьер и заново соединяются, ресинтезируются в пределах центральной нервной системы первичный цитиколин. В условиях ишемии под действием фосфолипаз, активированных резким повышением концентрации кальция в клетках, фосфатидилхолин распадается с образованием свободных жирных кислот и свободных радикалов, что приводит к перекисному окислению липидов и окислительному стрессу. За счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы A2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани. Цитиколин также способен ингибировать глутаматиндуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности. Как видим, механизм действия препарата хорошо изучен, фармакодинамические процессы вполне предсказуемы, а эффективность доказана во многих крупных исследованиях, проведенных во всем мире. Все это относится к ишемическому инсульту. А как же обстоит дело с нейропротекцией в случае нетравматического внутримозгового кровоизлияния?

Среди масштабных исследований цитиколина изучение эффективности препарата при обоих видах инсульта проводилось участниками Кокрановского сотрудничества. Был проведен метаанализ данных контролируемых исследований цитиколина у 1963 пациентов (1119 — в группе цитиколина, 844 — в группе плацебо) в первые 14 дней после развития ишемического или геморрагического инсульта. В метаанализе оценивался суммарный показатель смертности и инвалидизации, который в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно). Однако достоверных данных об эффективности препарата именно у пациентов с геморрагическим инсультом представлено не было.

В этом аспекте большой интерес представляет работа F. Iranmanesh и A. Vakilian (2008). Исследователи отмечают, что эффекты препарата на клетки мозга при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии остаются недостаточно

изученными, несмотря на хорошие результаты терапии геморрагического инсульта цитиколином, описанные в более ранних работах (Secades J.J. et al., 2006).

Данное исследование было разработано и проведено для оценки влияния цитиколина на мышечную силу пациентов с нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием.

Материал и методы

Указанное рандомизированное клиническое исследование было проведено в 2006 г. с участием пациентов с геморрагическим инсультом, возникшим впервые. Критерием включения являлось появление симптомов заболевания не менее чем за 6 ч до поступления в стационар. Диагноз нетравматического внутримозгового кровоизлияния был подтвержден с помощью спиральной компьютерной томографии, позволившей достоверно дифференцировать заболевание от поражения мозга ишемического характера. Все пациенты были обследованы с применением таких лабораторных исследований, как развернутый клинический анализ крови, коагулограмма, определение уровней глюкозы, азота, мочевины, креатинина, печеночных ферментов в сыворотке крови. Методы визуализации были использованы исключительно с целью соблюдения условий включения в исследование, но не для распределения пациентов по группам; рандомизация пациентов происходила с помощью метода случайных чисел.

Итак, больные были разделены на 2 группы: 1-я группа получала цитиколин (250 мг внутривенно 2 р/сут) в течение 14 дней, 2-я — плацебо. Мышечная сила участников исследования была оценена с помощью физического обследования на первичном приеме и спустя 3 мес от начала лечения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и объему кровоизлияния, все они имели в анамнезе артериальную гипертензию. Из исследования были исключены больные, принимающие препараты других групп, помимо антигипертензивных, а также лица, которые имели заболевание головного мозга в качестве основного. Также в исследование не включались пациенты с подозрением на травматический характер мозгового кровоизлияния. Всем участникам назначали восстановительную физиотерапию. В случае восстановления мышечной силы в течение 3 мес от начала лечения такие занятия прекращались.

Мышечная сила была оценена по следующей градации:

- полный паралич конечности;
- отсутствие движения в мышцах;
- слабое сжатие конечности;
- пациент способен двигать конечностью, но не может преодолеть силу тяжести;
- пациент может преодолеть силу тяжести, но не в состоянии поддерживать конечность в вытянутом положении (она сразу падает);
- пораженная конечность может сохранить свои позиции против силы тяжести, но не способна сопротивляться давлению извне;
- нормальная мышечная сила.

Протокол испытаний был одобрен на учено-исследовательском комитетом по этике, каждый пациент подписал информационное соглашение, прежде чем был включен в исследование. Результаты испытаний были проанализированы с помощью тестов Манна-Уитни и Уилкоксона в программе SPSS.

Результаты и обсуждение

В этом исследовании приняли участие 32 пациента, по 16 человек (8 мужчин и 8 женщин) в каждой группе. Средний возраст пациентов составлял $61,15 \pm 8,66$ года, в группе цитиколина — $62,06 \pm 9,63$ года, в контрольной группе — $60,25 \pm 9,06$ года. Средняя мышечная сила до начала лечения во всех группах составляла 2,5 (1-4), после проведенной терапии средний показатель достиг 3,56 (1-5).

Причем в группе цитиколина средняя мышечная сила составила 4 (1-5), а в группе плацебо — 3,12 (1,5-5,0). Непараметрический тест Манна-Уитни показал достоверную разницу между этими показателями. Индекс увеличения мышечной силы в процессе лечения в среднем составил 1,06 (в группе цитиколина — 1,5, а в группе плацебо — всего 0,62, что свидетельствует о существенном различии в результатах двух групп). Таким образом, результаты показали, что увеличение мышечной силы отмечалось в обеих группах, однако более значимым этот показатель оказался на фоне нейропротекторной терапии цитиколином.

Данные исследования убедительно показывают способность цитиколина положительно влиять на реабилитацию после перенесенного геморрагического инсульта, помогая пациентам восстанавливать мышечную силу и возвращаться к привычной жизни как можно раньше. До момента публикации данных результатов единственными серьезными работами, описывающими положительное влияние цитиколина на течение внутримозгового кровоизлияния нетравматического генеза, были исследование W. Clark и соавт. (1998) и вышеупомянутое испытание J.J. Secades и соавт. (2006). В первой работе описывается эффективность цитиколина у мышей с искусственно индуцированным внутримозговым кровоизлиянием. Применение препарата позволило улучшить клиническое течение болезни, а также ограничить очаг кровоизлияния. Во второй работе, изучавшей влияние цитиколина на течение инсульта у 38 испанских пациентов, было отмечено положительное воздействие препарата на скорость реабилитации больных и качество их жизни. Однако ни в одной из этих работ не описываются точный механизм действия цитиколина и фармакологические пути, по которым осуществляется нейропротекторное влияние препарата в случае нетравматического внутримозгового кровоизлияния. Авторы исследования F. Iranmanesh и A. Vakilian считают важной задачей проведение дальнейшего углубленного изучения возможностей цитиколина в терапии геморрагического инсульта.

Основываясь на результатах проведенных исследований, а также многочисленных работ, посвященных эффективности цитиколина при ишемических процессах в головном мозге, можно рекомендовать применение цитиколина при ишемическом и геморрагическом инсульте начиная с первых минут заболевания. Учитывая безопасность и потенциальную пользу препарата при геморрагическом инсульте, он может быть введен до проведения нейровизуализации — во время транспортировки пациента в автомобиле скорой помощи. Оптимальная доза препарата на этом этапе лечения — 2000 мг оптимальный путь введения — внутривенная инфузия. В последующем инфузии целесообразно продолжать как минимум в течение 7-14 дней (в зависимости от тяжести состояния больного). Затем можно перейти на внутримышечное введение препарата или на его прием внутрь (доза может варьировать от 500 до 1000 мг/сут). Учитывая способность цитиколина ускорять восстановление нейропсихологических и двигательных функций, его введение может продолжаться в течение 6 мес и более. И на раннем, и на более поздних этапах лечения инсульта цитиколин целесообразно комбинировать с препаратами, имеющими альтернативный механизм действия, включенными в протоколы лечения данной патологии.

В Украине цитиколин представлен под торговым названием Цераксон® (Takeda). Препарат доступен в виде раствора для инъекций 500 мг/4 мл. Цитиколин применяется в остром и восстановительном периодах инсульта (в составе комплексной терапии), при черепно-мозговой травме, когнитивных и поведенческих нарушениях на фоне дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга. Препарат обладает хорошей переносимостью, удобен в применении, имеет высокий профиль безопасности.

Рудольф Вирхов, сделавший значительный вклад в понимание патогенеза инсульта, писал: «Болезнь — это жизнь при измененных условиях». Инсульт и его последствия в полной мере подходят под данное утверждение. Однако в мире современных фармакологических возможностей следует помнить, что зачастую привыкать к измененным условиям гораздо сложнее, чем избежать их.

Подготовила **Александра Меркулова**

UA/CNS/1015/0002

35