



# Цитиколин при остром ишемическом инсульте: обзор имеющихся доказательств

**И**нсульт является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в глобальной популяции. Первоочередная терапевтическая стратегия при остром ишемическом инсульте (ОИИ) – восстановление кровотока в окклюзированной артерии. Однако у большинства (80–85%) пациентов с инсультом имеет место несоответствие критериям проведения реваскуляризирующей терапии, и для таких больных действенные методы лечения в остром периоде в настоящее время отсутствуют. Следовательно, существует необходимость в эффективной терапии, которую можно было бы применять у всех больных ОИИ.

В недавних экспериментальных исследованиях на моделях инсульта было установлено, что препараты, способные повышать эндогенную пластичность и репарацию головного мозга, могут уменьшать острое повреждение церебральных нейронов и улучшать функциональные исходы, даже если они назначаются спустя несколько часов после ишемического события (Sahota P., Savitz S.I., 2011; Saver J.L., 2010). Одним из наиболее перспективных препаратов этой группы является цитиколин, сочетающий свойства нейропротектора и репаратора.

Цитиколин представляет собой экзогенную форму цитидин-5'-дифосфохолина, который является эссенциальным промежуточным соединением для образования фосфатидилхолина и необходим для биосинтеза фосфолипидов клеточных мембран. При церебральной ишемии цитиколин препятствует образованию свободных радикалов, восстанавливает активность митохондриальной АТФазы и мембранной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы, ингибирует активацию фосфолипазы А2 и ускоряет реабсорбцию церебрального отека (Davalos A., Secades J., 2011). Таким образом, цитиколин действует на нескольких уровнях ишемического каскада, что обеспечивает комплексный нейрорепаративный эффект.

В токсикологических исследованиях была подтверждена высокая безопасность цитиколина. Препарат не имеет значимых системных холинергических эффектов и хорошо переносится. Фармакологические свойства и механизмы действия цитиколина свидетельствуют о целесообразности его применения в лечении цереброваскулярных заболеваний, черепно-мозговых травм различной тяжести, когнитивных расстройств разной этиологии. Цитиколин всесторонне изучался в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев и более 11 тыс. пациентов с разнообразными неврологическими состояниями, включая ОИИ. Во всех этих исследованиях профиль безопасности цитиколина был сопоставим с таковым плацебо (Davalos A., Secades J., 2011).

## Клинические исследования с цитиколином

Крупные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффективности цитиколина при ОИИ проведены в США. В одном из таких исследований II фазы сравнивали терапевтический профиль различных доз цитиколина (500; 1000 и 2000 мг/сут) и плацебо у 259 больных ОИИ (Clark W.M. et al., 1997). Все больные (65 в каждой из групп цитиколина и 64 в группе плацебо) получали цитиколин или плацебо с первых 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 (NIHSS), степень инвалидизации по индексу Barthel

и модифицированной шкале Rankin (mRS), 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 соответствующим показателем в группе плацебо. Значительная степень восстановления неврологических функций ( $\geq 90$  баллов по индексу Barthel) через 12 нед после возникновения инсульта (первичная конечная точка) достоверно чаще регистрировалась в группе пациентов, принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг/сут, чем в группе плацебо. Эти результаты позволили авторам исследования рекомендовать назначение цитиколина по 500 мг/сут в течение 6 нед начиная с первых суток ОИИ.

В последующем эти же авторы провели исследование III фазы, в котором больных с ОИИ рандомизировали в соотношении 2:1 для получения цитиколина 500 мг (капсулы для перорального приема) или плацебо в течение 6 нед с началом лечения в пределах 24 ч от появления симптомов (Clark W.M. et al., 1999). В группу цитиколина и в группу плацебо были включены 267 и 127 пациентов соответственно. Через 3 мес после начала терапии значимые различия по функциональным исходам между группами отсутствовали. Однако, как показал последующий анализ, в группе плацебо было больше пациентов с легким инсультом, что могло повлиять на результат. При этом у больных с более тяжелым инсультом (NIHSS  $> 8$ ) по сравнению с плацебо цитиколин улучшал функциональные исходы. Значимые побочные эффекты не регистрировались.

В исследовании S. Warach и соавт. (2000) у пациентов с легкими, среднетяжелыми и тяжелыми ишемическими инсультами лечение цитиколином ассоциировалось с тенденцией к уменьшению размеров инфаркта.

Davalos A. и соавт. (2002) провели метаанализ 4 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований с участием 1371 пациента. Цитиколин (500–2000 мг/сут) назначался 789 пациентам с умеренно-тяжелым ишемическим инсультом в пределах 24 ч от появления симптомов; остальные больные получали плацебо. Результаты оценивали с использованием комбинированного показателя, включившего оценку по шкале NIHSS  $\leq 1$ , оценку по шкале mRS  $\leq 1$  и индекс Barthel  $\leq 1$ . Цитиколин значительно повышал вероятность полного восстановления после 3 мес наблюдения (отношение шансов – ОШ – 1,33; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,10–1,62).

Результаты этого метаанализа стали основанием для проведения клинического испытания ICTUS – рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности цитиколина у пациентов с ОИИ (Davalos A. et al., 2012). Больных рандомизировали

в соотношении 1:1 на группы с назначением цитиколина или плацебо в течение 24 ч после появления симптомов (1000 мг каждые 12 ч внутривенно в течение первых 3 дней, затем перорально по 2 таблетки 500 мг каждые 12 ч) на протяжении 6 нед.

Тем не менее 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). По частоте неблагоприятных событий группы не различались.

## Обсуждение результатов исследований с цитиколином

В исследовании ICTUS, по мнению его авторов, стандарты ведения пациентов были настолько высокими, что продемонстрировать преимущества дополнительной терапии цитиколином было не просто. Все больные проходили лечение в специализированных инсультных отделениях университетских клиник Германии, Португалии и Испании. Как известно, лечение в инсультном отделении является одной из наиболее эффективных стратегий независимо от возраста, пола больных и тяжести инсульта.

Анализ отдельных подгрупп пациентов – участников исследования ICTUS показал благоприятный эффект цитиколина по сравнению с плацебо у больных, не получавших тромболитический рекомбинантный тканевым активатором плазминогена – rt-PA ( $p=0,041$ ). Следует отметить, что тромболитический rt-PA был проведен необычно большой части пациентов – 47%, хотя в западных странах этот показатель составляет 6–22%, а в остальных регионах не превышает 10%. Восстановление кровотока в зоне полутени под действием rt-PA могло «размыть» эффект цитиколина. Также следует учитывать, что реканализация в первые 24 ч после начала инсульта способна нивелировать благоприятный эффект любого потенциального нейропротектора. Вместе с тем у пациентов, не получавших тромболитический, цитиколин проявлял отчетливый позитивный эффект.

Анализ других подгрупп пациентов также показал потенциальный благоприятный эффект цитиколина по сравнению с плацебо у пациентов старше 70 лет ( $p=0,001$ ) и у больных с менее тяжелым инсультом (NIHSS  $< 14$ ;  $p=0,021$ ). Это может объясняться более высокой чувствительностью стареющего мозга к негативным последствиям ишемии и известными трудностями (в том числе при проведении тромболитизиса) в улучшении исходов при тяжелых инсультах с обширной зоной необратимого инфаркта.

Еще одно объяснение различий результатов исследования ICTUS и предыдущих клинических испытаний с цитиколином

может быть связано с тяжестью инсульта. В исследовании ICTUS у большего количества пациентов имели место тяжелый инсульт и, соответственно, меньшая зона «полутени», которую можно было спасти. Учитывая тот факт, что цитиколин действует в зоне «полутени» – дозозависимо уменьшает размеры инфаркта, высокий процент больных с обширными инфарктами уменьшил шансы на проявление благоприятных эффектов препарата.

После публикации основных результатов ICTUS авторы исследования обновили метаанализ 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 (Davalos A. et al., 2012).

Результаты исследования ICTUS показывают безопасность использования цитиколина при ОИИ, что согласуется с данными других работ. В предыдущем объединенном анализе безопасность цитиколина в целом была такой же, как и плацебо, хотя на фоне приема данного препарата отмечалась более высокая частота тревожности и отека нижних конечностей, но при этом имела место более низкая частота депрессии, падений и недержания мочи (Davalos A. et al., 2002). Тем не менее в исследовании ICTUS встречаемость и типы неблагоприятных явлений, 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 rt-PA.

Авторы заключают, что, по данным исследования ICTUS, цитиколин имеет благоприятный профиль безопасности при лечении ОИИ умеренной или тяжелой степени.

Если объединить полученные в исследовании ICTUS данные с результатами других многоцентровых плацебо-контролируемых испытаний, посвященных применению цитиколина при ОИИ, отмечается достоверное уменьшение степени инвалидизации в среднем на 14% по сравнению с соответствующим показателем для плацебо (хорошее восстановление – оценка по модифицированной шкале Rankin 0–2 балла) (Davalos A. et al., 2012).

Важно отметить, что результаты исследования ICTUS опубликованы в The Lancet – одном из наиболее авторитетных медицинских журналов, и отзыв на эту статью (Hankey G.J., 2012) содержит предложение пересмотреть рекомендации по ведению больных ОИИ с учетом результатов исследования ICTUS.

## Выводы

Цитиколин – препарат с хорошим профилем безопасности, способный оказывать благоприятные эффекты при ОИИ, при этом максимальную пользу от его назначения можно ожидать у пациентов с менее тяжелым инсультом (исходная оценка NIH  $< 14$ ), у больных старше 70 лет и у пациентов, не получавших rt-PA. Таким образом, цитиколин наравне с немногими другими нейропротекторами (Актовегин, Церебролизин) в клинических исследованиях стабильно демонстрирует значимый нейропротекторный эффект.

Подготовил **Алексей Терещенко**

UA/CNS/1215/0017