



Экстрапирамидные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях

Е.А. Катунина, Н.Н. Сотникова, Д.А. Катунин

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Катунина, elkatunina@mail.ru

В статье рассматриваются наиболее распространенные постинсультные экстрапирамидные расстройства. На примере препарата Цераксон® обсуждаются возможности нейропротективной терапии в лечении постинсультных экстрапирамидных расстройств.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, экстрапирамидные нарушения, цитиколин

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой. Распространенность мозгового инсульта остается высокой во всем мире: за 2015 г. было зарегистрировано 16,9 млн инсультов, заболеваемость в среднем составила 258 случаев на 100 тыс. населения [1]. Ежегодно от инсульта в мире умирает 5,9 млн человек. Частота инсульта в России существенно выше, чем в западноевропейских странах, и составляет 300–350 случаев на 100 тыс. населения. Только в Москве в 2014 г. произошло свыше 35 тыс. инсультов. Вызывает тревогу и рост числа инсультов среди лиц молодого возраста. Экстрапирамидная симптоматика, которая отличается большим разнообразием,

вовлечением в патологический процесс различных структур, неоднородностью подходов к лечению и прогнозом, не относится к числу частых проявлений острого инсульта. Однако возникающие нарушения могут отличаться стойкостью и вызывать значительную инвалидизацию. Между тем врачи осведомлены о постинсультных экстрапирамидных нарушениях гораздо хуже, чем о другой очаговой симптоматике.

Экстрапирамидные расстройства: эпидемиология и патогенез

Согласно эпидемиологическим данным, экстрапирамидные расстройства наблюдаются у 1–4% больных, перенесших инсульт, примерно в равных соотношениях у мужчин и женщин [2].

Возможно, распространенность постинсультных экстрапирамидных нарушений сильно занижена, так как они могут развиваться отсроченно (через несколько лет), что затрудняет их учет в эпидемиологических исследованиях.

Основная роль базальных ганглиев в системе организации произвольных движений заключается в регуляции моторной активности коры, подготовке к движению, регуляции мышечного тонуса и контроле последовательности включения различных мышечных групп. Свообразными «выходными воротами» базальных ганглиев являются внутренний сегмент бледного шара и ретикулярная часть черной субстанции. На этих структурах реализуется суммарный вектор активности прямого и непрямого дофаминергических путей. В норме происходит торможение бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, растормаживание таламокортикальных проекций, что приводит к облегчению иницированного корой движения. В то же время кора через прямые кортикостриарные, кортикосубталамические пути оказывает ре-



гулирующее действие на базальные ганглии. Кроме того, между отдельными структурами базальных ганглиев имеются многочисленные активирующие и тормозные связи. Упрощенно развитие гипокINETического синдрома можно объяснить повышенной активностью непрямого пути, гиперкинетические расстройства – прямого пути.

Несмотря на то что базальные ганглии играют огромную роль в контроле произвольных движений, грубое поражение базальных ганглиев вследствие инсульта не всегда сопровождается моторными нарушениями. Согласно данным Лозаннского регистра инсульта, из 2500 пациентов только у 29 (1%) были постинсультные экстрапирамидные нарушения [3]. На сегодняшний день вопрос, почему морфологическое повреждение базальных ганглиев в ряде случаев не сопровождается клинической симптоматикой, остается открытым. Вероятно, влияние оказывают такие факторы, как индивидуальная чувствительность к ишемии нейрональных подкорковых структур, возможность пластичности мозговой ткани, включения компенсаторных механизмов. Кроме того, по-видимому, для нарушения работы базальных ганглиев имеет значение не столько одиночный, лакунарный очаг, сколько дисфункция целого ряда межнейрональных связей [4, 5]. Действительно, в механизмах развития акинетико-ригидного синдрома при болезни Паркинсона играет роль не только дисфункция прямого и непрямого дофаминергических путей вследствие нарушения выработки дофамина нейронами черной субстанции, но и изменение функциональной активности корковых и стволовых структур. Так, по данным позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, отмечается снижение активности метаболических процессов в премоторной и дополнительной моторной коре, а также в ассоциативных зонах височной доли [6].

Постинсультные экстрапирамидные расстройства

Постинсультные экстрапирамидные расстройства представлены, как правило, односторонними контралатеральными очагу инсульта нарушениями (83% случаев), но возможна и двусторонняя симптоматика [3]. Кроме того, инсульт в стволе мозга или мозжечке может приводить к односторонним ипсилатеральным симптомам.

К наиболее распространенным связанным с инсультом экстрапирамидным синдромам относятся гемихорея (в сочетании или без гемибаллизма), дистония, тремор, паркинсонизм или миоклония [3, 7]. Постинсультные экстрапирамидные расстройства могут развиваться остро, наряду с другими очаговыми проявлениями инсульта, и отсроченно (через несколько недель, месяцев и даже лет), а также прогрессировать со временем [2]. Описаны варианты трансформации гиперкинезов от гемибаллизма в остром периоде в гемихорею и позднее в геми-дистонию [8].

Наблюдается зависимость между сроками формирования экстрапирамидных симптомов и их характером [9–11]. Так, хорея проявляется значительно раньше, чем симптомы паркинсонизма. В исследовании, проведенном F. Alarcón и соавт., среднее время развития гемихореи составило 4,3 дня, паркинсонизма – 117,5 дня ($p < 0,05$) [7].

Обнаружена корреляция между временем развития гиперкинезов, их характером и возрастом пациентов. В.L. Scott и J. Jankovic установили, что в молодом возрасте экстрапирамидные симптомы проявляются не сразу [11]. Так, у двух пациентов (средний возраст 28,7 года) с ишемическими инфарктами геми-дистония на стороне гемипареза дебютировала через 42,8 года. У пожилых пациентов латентный период развития симптоматики составил один – четыре года. Кроме того, для молодых пациентов характерна тенденция к генерализации

В нескольких двойных слепых перекрестных исследованиях было продемонстрировано, что назначение цитиколина в виде внутривенных инфузий в дозе 500 мг/сут в течение 10–20 дней позволило улучшить показатели двигательной активности, уменьшить выраженность брадикинезии, ригидности и тремора

гиперкинеза, в то время как для пожилых – фокальные или сегментарные формы дистонии [11]. По данным F. Alarcón и соавт., при инсульте у молодых чаще встречается дистония, в старших возрастных группах – хорея [7].

Патофизиология отсроченного дебюта экстрапирамидных расстройств не совсем понятна. Этот феномен характерен не только для инсульта, но и для черепно-мозговой травмы. В качестве объясняющей его гипотезы рассматривается роль синаптической пластичности, которая приводит к постепенному образованию новых функциональных связей в системе подкорково-корковых кругов, изменению баланса активирующих и тормозных влияний и в результате формированию аномальных двигательных паттернов [2].

Экстрапирамидная симптоматика чаще всего вызвана очаговыми изменениями в стриатуме/паллидуме (44%) и таламусе [3]. Четкой корреляции между локализацией очага инсульта и характером гиперкинеза нет. Более того, поражение одних и тех же образований способно приводить к различной экстрапирамидной симптоматике. Так, причиной гемибаллизма может стать поражение не только субталамического ядра, но и стриатума и таламуса. Геми-дистония, гемихорея, гемиатетоз возникают вследствие поражения как чечевицеобраз-



С учетом нейропротективного действия и нейротрансмиссивного потенциала Цераксон® показан и в остром периоде инсульта, сопровождающегося экстрапирамидной симптоматикой. Цераксон® может быть эффективен в комплексной терапии сосудистого паркинсонизма

ного, так и хвостатого ядра [3]. После инсульта в таламусе может развиваться хорей, атетоз или дистония. Экстрапирамидные синдромы чаще всего возникают вследствие небольших глубинных инфарктов на фоне микроангиопатии [3, 7, 11]. Однако описаны случаи гиперкинезов после кардиоэмболического или атеротромботического инсульта, а также после паренхиматозного или субарахноидального кровоизлияния [4].

Сосудистая хорей

Хорей – самый частый постинсультный гиперкинез. Наблюдается у 0,4–1,3% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, преимущественно у людей пожилого возраста [11]. Хореический гиперкинез дебютирует остро в первые четыре дня от момента инсульта [3, 11]. Гиперкинез чаще всего представлен гемихореей или в случае двустороннего сосудистого поражения может быть генерализованным. У большинства пациентов сочетается с мышечной слабостью на той же стороне. Реже встречаются случаи без пареза. Кроме того, описано несколько случаев одновременного наличия контралатеральной гемихорей и гемипареза на противоположной стороне [3, 13]. Хореический гиперкинез, несмотря на восстановление мышечной силы в конечностях, может сохраняться и приобре-

тать хроническое течение. Хорей в тяжелых случаях может сочетаться с бросковыми движениями, то есть переходить в гемибаллизм. Последний, в отличие от хорей, предполагает не только большую амплитуду движений, но и обязательное вовлечение проксимальных отделов конечностей.

Сосудистая хорей развивается вследствие ишемического или геморрагического поражения таламуса, лентиформных ядер, реже субталамического ядра (область кровоснабжения латеральных лентикюлостриарных или таламоперфорирующих артерий – бассейн средней и задней мозговых артерий) [12, 13]. В нескольких работах было показано, что причиной сосудистой хорей может стать поражение лобных, височных или теменных долей. Гиперкинез в этом случае является результатом снижения активирующего влияния коры на подкорковые ганглии и функциональной инактивации последних. Другое объяснение – наличие мелких очагов в базальных ганглиях, не идентифицированных с помощью структурной нейровизуализации. Так, N. Mizushima и соавт. описали пациента с инфарктом в правой височной доле и контралатеральной гемихореей, у которого только с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии было выявлено снижение перфузии в базальных ганглиях справа [14]. Случай гемихорей наблюдался и при стенозе экстракраниального отдела внутренней сонной артерии, с гипоперфузией по мелким артериям базальных ганглиев, обнаруживаемой при функциональной нейровизуализации, и редукцией гиперкинеза после реваскуляризации.

Развитие гемибаллизма связывают с преимущественным поражением субталамического ядра (по данным клинико-патологических исследований, поражением не менее 20% вещества субталамического ядра). Гемибаллизм

может быть следствием геморрагического очага в стриатуме.

Спонтанный регресс хореического гиперкинеза на фоне острого инсульта наблюдается в 50% случаев. У части больных гиперкинез может носить стойкий характер. Как показывают наблюдения, прогноз лучше у пациентов с корковыми инсультами по сравнению с теми, кто перенес субкортикальные инфаркты. Это согласуется с предположением о том, что хорей при корковых инсультах является следствием транзиторной гипоперфузии подкорково-таламических путей или же их функциональной инактивации. В случае с гемибаллизмом прослеживается та же закономерность – прогноз лучше в случае коркового поражения.

Стратегия ведения больных с сосудистой хореей такая же, как больных с острым инсультом – проведение вазоактивной, метаболической, антиагрегантной терапии. Однако если гиперкинез приобретает выраженный характер, сопровождается большой амплитудой движений (хорей и гемибаллизм), необходимо назначать симптоматическую терапию, направленную на блокирование рецепторов дофамина. Для лечения используют типичные нейролептики (галоперидол, сульпирид, пимозид) в низких дозах. Длительность их применения должна быть ограничена двумя неделями с постепенной отменой [15]. Эффективность атипичных нейролептиков, таких как рисперидон, кветиапин, оланзапин, клозапин, подтверждена в ряде исследований [16]. Хорошие результаты отмечены у тетрабеназина – атипичного нейролептика, истощающего пул пресинаптического дофамина и широко используемого в мире для лечения хорей Гентингтона. Кроме нейролептиков в качестве симптоматической терапии сосудистой хорей назначают бензодиазепины (клоназепам, диазепам), препараты вальпроевой кислоты, габапентин, тригексифени-



дил. Есть отдельные сообщения об эффективности использования амантадинов. В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что внутривенное введение 400 мг/сут амантадина приводило к достоверному уменьшению выраженности гиперкинеза [17].

Хирургическое лечение сосудистой хорей не получило широкого распространения. Вместе с тем в ряде тяжелых случаев гемихореи/баллизма (продолжительностью более одного года) проведение стереотаксических операций на таламусе или заднецентральной паллидотомии имели положительный эффект [18]. Глубокая стимуляция мозга (таламуса, внутреннего сегмента бледного шара) в настоящее время также рассматривается как способ коррекции хорейческого гиперкинеза. В отдельных исследованиях продемонстрировано по крайней мере трехлетнее улучшение самочувствия [19].

Дистония

Дистония – второй (после хорей) по распространенности гиперкинез. Возникает через несколько недель или месяцев после инсульта (в среднем через девять месяцев). Постинсультная дистония формируется контралатерально очагу поражения, расположенного в скорлупе или таламусе, реже в бледном шаре [2, 4]. Описаны случаи изолированной дистонии кисти в результате инсульта в теменной доле.

Дистония чаще всего носит фокальный характер, но может быть сегментарной или генерализованной (гемидистония). Постинсультная гемидистония в детском возрасте часто сочетается с гемиатрофией [8]. Типично развитие дистонической установки кисти со сгибанием в области пястно-фаланговых суставов и разгибанием межфаланговых суставов, приведением и сгибанием локтя. При дистонии мышц в ноге формируется эквиноварусная позиция стопы с разгибатель-

ной установкой большого пальца или без нее (по типу симптома Бабинского). Описаны случаи, когда к дистонии руки через несколько месяцев присоединяется дистония стопы [8]. Краниальная дистония (блефароспазм, оромандибулярная дистония) встречается крайне редко (поражение стволово-диэнцефальных проекций или таламуса) [21]. Цервикальная дистония может быть следствием ишемического или геморрагического очага в полушарии мозжечка, моста или покрышки мозга [22]. Лечение постинсультной дистонии требует комплексного подхода с назначением холинолитиков, клоназепама, карбамазепина, вальпроатов, баклофеновой помпы. При фокальных дистониях используют инъекции ботулотоксина. В тяжелых случаях рекомендовано оперативное вмешательство – деструкция бледного шара или ядер таламуса, а также глубокая стимуляция мозга.

Сосудистый паркинсонизм

Концепцию сосудистого паркинсонизма впервые выдвинул в 1929 г. М. Critchley [23]. Он описал клинические проявления паркинсонизма, развившегося на фоне цереброваскулярного заболевания, у пожилых пациентов и предложил термин «атеросклеротический паркинсонизм». К основным симптомам атеросклеротического паркинсонизма он отнес ригидность, маскообразное лицо, шаркающую походку. В зависимости от дополнительных симптомов (псевдобульбарного паралича, деменции и недержания мочи, пирамидной симптоматики, мозжечковой недостаточности) М. Critchley выделил шесть типов заболевания [23]. Концепция М. Critchley в последующие годы подверглась серьезной критике, так как клинически болезнь Паркинсона и паркинсонизм вследствие цереброваскулярного заболевания трудно дифференцировать. Многие пациенты с болезнью Паркинсона имеют сосудистые

факторы риска. Более того, наличие сосудистого компонента усугубляет течение заболевания. Накопленные впоследствии патологоанатомические данные подтвердили правильность предположения М. Critchley о вероятной сосудистой природе заболевания. Вместе с тем даже сегодня, несмотря на возможности нейровизуализации, нередко возникают проблемы в постановке диагноза.

По эпидемиологическим данным, на долю сосудистого паркинсонизма приходится 3–12% всех случаев паркинсонизма [24]. Распространенность сосудистого паркинсонизма, согласно исследованиям с патологоанатомическим подтверждением, колеблется в диапазоне 1–6% [24]. Так, в работе К.А. Jellenger при проведении аутопсии у 759 пациентов с паркинсонизмом сосудистая этиология была подтверждена в 3,4% случаев [25].

Сосудистый паркинсонизм чаще всего развивается на фоне множественного поражения базальных ганглиев. Реже паркинсонизм становится следствием одиночных инфарктов в таламусе, чечевицеобразных ядрах или мосте. Следует подчеркнуть, что только у очень небольшого числа пациентов с сосудистой патологией и даже имеющих сосудистые очаги отмечаются симптомы паркинсонизма [24]. I. Reider-Groswasser выявил, что паркинсонизмом страдали только 38% пациентов с очаговыми изменениями в базальных ганглиях [26].

Лакунарные инфаркты часто сочетаются с лейкоарезом и поражением белого вещества лобных долей. В исследовании с участием 14 пациентов с сосудистым паркинсонизмом наиболее характерной нейровизуализационной находкой было сочетание лакунарных изменений стриатума и лейкоареза [2]. Крайне редко очаговое поражение затрагивает черную субстанцию, но в этих случаях клиническая картина заболевания идентична болезни Паркинсона.

нсыхматрда



В основе лакунарного поражения базальных ганглиев при сосудистом паркинсонизме чаще всего лежит микроангиопатия на фоне гипертонической болезни или сахарного диабета [27]. Описаны случаи сосудистого паркинсонизма при CADASIL-синдроме и болезни Моямоя [2]. Другая причина лакунарных изменений в базальных ганглиях – липогиалиноз мелких сосудов, приводящий к микроокклюзии, ишемии и глиозу. При патоморфологическом исследовании обнаруживают пролиферацию астроцитов, демиелинизацию аксонов, расширение периваскулярных пространств. В результате формируются множественные лакунарные изменения в базальных ганглиях, внутренней капсуле, семиовальном центре [24].

По характеру развития выделяют две формы сосудистого паркинсонизма:

- 1) с острым началом вследствие обширного лакунарного инфаркта в базальных ганглиях и ступенеобразным прогрессированием симптомов;
- 2) постепенным началом и медленным прогрессированием на фоне диффузного поражения субкортикального белого вещества в сочетании с ишемическими изменениями в стриатуме, чечевицеобразных ядрах или мосте. Подобный вариант течения сосудистого паркинсонизма встречается у каждого второго-третьего пациента с сосудистым паркинсонизмом.

К классическим вариантам сосудистого паркинсонизма относят случаи паркинсонизма «нижней части тела» – с двусторонней симметричной симптоматикой в виде брадикинезии, ригидности в ногах и нарушениями походки (уменьшением длины и высоты шага, широкой базой, шарканьем, постуральной неустойчивостью, тенденцией к падениям). Нередко у больных с сосудистым паркинсонизмом встречается стартовая задержка при ходьбе, тенденция к пропульсиям. В отличие от болезни Паркинсона ахейрокинез

(отсутствие содружественных движений рук при ходьбе) для сосудистого паркинсонизма не характерен. Наличие тремора покоя по типу «скатывания пилюль» с частотой 4–6 Гц исключает диагноз сосудистого паркинсонизма. Возможен небольшой постуральный или кинетический тремор. Ригидность по типу «зубчатого колеса» наблюдается очень редко. Чаще встречается сочетание ригидности и спастичности, преимущественно в нижних конечностях. Практически у всех больных (80%) с сосудистым паркинсонизмом можно выявить пирамидные симптомы (повышение сухожильных и периостальных рефлексов, симптом Бабинского), когнитивные нарушения, расстройства мочеиспускания, симптомы псевдобульбарного паралича. Однако встречаются случаи сосудистого паркинсонизма с менее очевидной картиной. Так, в итальянском многоцентровом перекрестном исследовании у пациентов с диагностированным сосудистым паркинсонизмом в 59% случаев имел место асимметричный дебют [2]. Гемипаркинсонизм развивается, как правило, в первые месяцы после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и связан с крупным очагом в базальных ганглиях.

Диагноз сосудистого паркинсонизма должен быть подтвержден нейровизуализационными данными в виде очаговых изменений в базальных ганглиях, таламусе, лобной доле. В большинстве случаев на DAT-скане не выявляется нарушений связывания с дофаминовым транспортером. Вместе с тем при сосудистом паркинсонизме изменения, по данным функциональной нейровизуализации, могут встречаться, но они, в отличие от болезни Паркинсона, носят симметричный характер [24]. Дополнительным диагностическим тестом может быть исследование обонятельной функции. Аносмия характерна для болезни Паркинсона и болезни диффуз-

ных телец Леви, но не для сосудистого паркинсонизма.

Дофаминергическая терапия малоэффективна при сосудистом паркинсонизме. Только у 20–30% пациентов отмечается умеренный непродолжительный эффект от приема леводопы, при этом, как правило, используются высокие дозы леводопы – 750–1500 мг/сут [28]. Если в течение четырех–шести недель положительной динамики не достигнуто, то продолжать лечение леводопой не имеет смысла. В ряде исследований замечено, что пациенты с изменением на DAT-скане лучше реагируют на леводопу [28]. Для улучшения паттерна ходьбы рекомендуют использовать звуковые ритмичные сигналы (метроном, музыку), зрительные ориентиры в виде нарисованных на полу поперечных полосок, соответствующих ширине шага, трость с поперечной перекладиной. Определенное значение имеют курсы вазоактивной и метаболической терапии в соответствии с принципами лечения хронической недостаточности мозгового кровообращения и постинсультных состояний.

Тремор

Изолированный постинсультный тремор встречается крайне редко. Как правило, это односторонний постуральный или кинетический тремор. Тремор относится к числу отсроченных постинсультных гиперкинезов. Как симптом острого периода инсульта тремор не встречается [29]. Развитие гиперкинеза обусловлено поражением таламуса или дентато-рубро-таламических, мозжечково-таламических или нигростриарных путей. Описаны случаи изолированного тремора при письме в результате лакунарного инфаркта лобной доли. С поражением среднего мозга связан тремор Холмса – односторонний, преимущественно вовлекающий проксимальные отделы конечностей, возникающий в покое, в момент удержания позы (постуральный) и усиливающийся при движении [30].



Постинсультный тремор практически рефрактерен к фармакотерапии. Пропранолол или примидон редко дают эффект. В тяжелых случаях рекомендована глубокая стимуляция мозга с живлением электродов в вентральные ядра таламуса [24].

Миоклонии

Миоклонии крайне редко развиваются после острого инсульта. В литературе нет сообщений о генерализованной миоклонии, проявившейся в отдаленном периоде острого нарушения мозгового кровообращения. Встречаются единичные описания астериксиса (негативной миоклонии) – повторяющегося ритмичного падения мышечного тонуса в кистях рук при попытке их удержать в горизонтальном положении. Астериксис в этих случаях носил односторонний (контралатеральный очагу поражения) или двусторонний характер. Появление астериксиса связывают с поражением таламуса, возможно в сочетании с субталамическим ядром [31, 32].

Роль нейропротективной терапии при постинсультных экстрапирамидных расстройствах

В основе лечения экстрапирамидных нарушений как очаговых симптомов, развившихся в остром периоде инсульта, лежат принципы патогенетической терапии ишемического или геморрагического инсульта. Одно из направлений терапии в остром периоде – применение нейропротективных препаратов. Среди них предпочтение следует отдавать препаратам с убедительной доказательной базой, обладающим мультимодальным действием и доказанным профилем безопасности.

Цитиколин (Цераксон®) широко используется в клинической практике как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте. Введение цитиколина при инсульте достоверно снижает показатели смертности и стойкой инвалиди-

зации. В ряде исследований с применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии было показано, что назначение цитиколина в первые сутки ишемического инсульта приводило к уменьшению объема ишемического очага. Эффект препарата носил дозозависимый характер (использовались дозировки 500, 1000, 2000 мг/сут). Средний прирост объема очага поражения на фоне терапии препаратом Цераксон® в дозе 2000 мг/сут составил всего 1,8% [33]. А. Davalos и соавт. в четырех клинических испытаниях изучили результаты перорального приема цитиколина у 1372 больных с ишемическим инсультом [34]. Цитиколин назначался начиная с первых суток заболевания в течение шести недель. К 12-й неделе в группе цитиколина восстановление было достигнуто в 25% случаев, в группе плацебо – в 20% ($p < 0,001$).

Во всех клинических исследованиях подчеркивается хорошая переносимость и безопасность препарата [33–35]. Цитиколин включен в европейские рекомендации и российские стандарты по лечению инсульта [34, 36].

Нейропротективные свойства препарата связывают с выраженным мембраностабилизирующим действием. Цитиколин участвует в синтезе основных фосфолипидов (фосфатидилхолина, сфингомиелина, кардиолипина) клеточных мембран [37–40]. Оказывая прямой репарационный эффект, цитиколин препятствует повреждению клеточной поверхности и мембран митохондрий при воздействии факторов ишемии/гипоксии, а также при нейродегенеративных заболеваниях. Стабилизируя мембраны, цитиколин предотвращает процесс расщепления фосфолипидов на жирные кислоты и образование свободных радикалов [37–40]. Дополнительный защитный эффект может объясняться увеличением экспрессии в нейронах мозга важнейшего фактора эндогенной нейропротекции белка сиртуина 1. Цитиколин

обладает многокомпонентным нейротрансмиттерным действием, способствуя синтезу ацетилхолина, серотонина, норадреналина [41]. Отмечена способность цитиколина влиять на глутаматергические и ГАМК-рецепторы [41]. В ряде экспериментальных моделей паркинсонизма препарат увеличивал уровень дофамина в полосатом теле, стимулируя его высвобождение за счет усиления активности тирозингидроксилазы [42, 43]. Еще одна причина повышения уровня дофамина – подавление обратного захвата дофамина, возможно связанное с влиянием цитиколина на синтез фосфолипидов [44].

Дофаминстимулирующее действие цитиколина послужило основанием для его включения в комплексную терапию болезни Паркинсона. В нескольких двойных слепых перекрестных исследованиях было продемонстрировано, что назначение цитиколина в виде внутривенных инфузий в дозе 500 мг/сут в течение 10–20 дней позволило улучшить показатели двигательной активности, уменьшить выраженность брадикинезии, ригидности и тремора. Улучшение наблюдалось при назначении цитиколина как в монотерапии, так и в комбинации с леводопой [45, 46].

В исследовании J. Acosta цитиколин назначали в дозе 500 мг/сут (на фоне стабильной дозы леводопы) в течение десяти дней внутривенно, а затем в течение 14 дней – в виде перорального раствора [47]. По окончании курса терапии у 36% пациентов отмечался хороший эффект, преимущественно в отношении брадикинезии и ригидности. Достоверного влияния на тремор отмечено не было. По данным анализа эффективности в зависимости от времени назначения цитиколина, лучшие результаты наблюдались у больных, находившихся на терапии леводопой менее двух лет. У ряда пациентов добавление цитиколина позволило снизить дозу леводопы на 25–30% [47]. Эти данные были подтверждены R. Eberhardt

нсыхматрфа



и соавт., которые сделали вывод о том, что назначение цитиколина позволяет снизить дозу леводопы и уменьшить тем самым риск побочных реакций, связанных с ее применением [48].

В многоцентровом слепом плацебоконтролируемом исследовании С. Loeb и соавт. на фоне введения цитиколина в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в дополнение к проводимой терапии был отмечен не только положительный достоверный эффект препарата в сравнении с плацебо, но и ухудшение состояния больных после отмены цитиколина. Это демонстрирует эффективность цитико-

лина как адъювантного средства на фоне терапии леводопой у пациентов с болезнью Паркинсона [49]. С учетом нейропротективного действия и нейротрансмиттерного потенциала Цераксон® показан и в остром периоде инсульта, сопровождающегося экстрапирамидной симптоматикой. Цераксон® может быть эффективен в комплексной терапии сосудистого паркинсонизма. В экспериментальных исследованиях было доказано трофическое и нейропротективное действие цитиколина в отношении nigrostriарных дофаминергических нейронов. В частности, цитиколин

защищает дофаминергические нейроны от токсического действия метил-4-фенил-пиридина [50, 51] и глутамата [50]. Рекомендуемые дозы препарата Цераксон® в остром периоде инсульта составляют 1000 мг/сут внутривенно капельно каждые 12 часов начиная с первых суток с последующим переходом на пероральные формы (пакетированная форма препарата с питьевым раствором). Важно подчеркнуть, что внутривенные и пероральные формы препарата Цераксон® имеют одинаковую биодоступность. Лечение препаратом Цераксон® должно продолжаться не менее шести недель. *

Литература

1. Béjot Y., Daubail B., Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: current knowledge and perspectives // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016. Vol. 172. № 1. P. 59–68.
2. Mehanna R., Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12. № 6. P. 597–608.
3. Ghika-Schmid F., Ghika J., Regli F., Boguslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry // *J. Neurol. Sci*. 1997. Vol. 146. № 2. P. 109–116.
4. Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man // *Brain*. 1994. Vol. 117. Pt. 4. P. 859–876.
5. Ghika J., Boguslavsky J. Abnormal movements // *Stroke syndromes* / ed. by J. Boguslavsky, L. Caplan. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. P. 162–181.
6. Poston K.L., Eidelberg D. Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders // *Neuroimage*. 2012. Vol. 62. № 4. P. 2261–2270.
7. Alarcón F., Zijlmans J.C., Dueñas G., Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2004. Vol. 75. № 11. P. 1568–1564.
8. Wijemanne S., Jankovic J. Hemidystonia-hemiatrophy syndrome // *Mov. Disord*. 2009. Vol. 24. № 4. P. 583–589.
9. Handley A., Medcalf P., Hellier K., Dutta D. Movement disorders after stroke // *Age Ageing*. 2009. Vol. 38. № 3. P. 260–266.
10. Kim J.S. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke. Clinical, radiological and pathophysiological findings // *Brain*. 2001. Vol. 124. Pt. 2. P. 299–309.
11. Scott B.L., Jankovic J. Delayed onset progressive movement disorders after static brain lesion // *Neurology*. 1996. Vol. 46. № 1. P. 68–74.
12. Chung S.J., Im J.H., Lee M.C., Kim J.S. Hemichorea after stroke: clinical radiological correlation // *J. Neurol*. 2004. Vol. 251. № 6. P. 725–729.
13. Dewey R.B.Jr., Jankovic J. Hemiballism-hemichorea. Clinical and pharmacological findings in 21 patients // *Arch. Neurol*. 1989. Vol. 46. № 8. P. 862–867.
14. Mizushima N., Park-Matsumoto Y.C., Amakawa T., Hayashi H. A case of hemichorea-hemiballism associated with parietal lobe infarction // *Eur. Neurol*. 1997. Vol. 37. № 1. P. 65–66.
15. Casey D.E. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia // *Psychiatr. Clin. North Am*. 1993. Vol. 16. № 3. P. 589–610.
16. Bashir K., Manyam B.V. Clozapine for the control of hemiballismus // *Clin. Neuropharmacol*. 1994. Vol. 17. № 5. P. 477–480.
17. Verhagen M.L., Morris M.J., Farmer C. et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine // *Neurology*. 2002. Vol. 59. № 5. P. 694–699.
18. Choi S.J., Lee S.W., Kim M.C. et al. Posteroventral pallidotomy in medically intractable postapoplectic monochorea: case report // *Surg. Neurol*. 2003. Vol. 59. № 6. P. 486–490.
19. Krauss J.K., Munding F. Functional stereotactic surgery for hemiballism // *J. Neurosurg*. 1996. Vol. 85. № 2. P. 278–286.
20. Chuang C., Im J.H., Lee M.C., Kim J.S. Hemichorea after stroke: clinical-radiological correlation // *J. Neurol*. 2004. Vol. 251. № 6. P. 725–729.
21. Lee M.S., Kim Y.D., Yang J.W. et al. Clinical and anatomical factors associated with thalamic dyskinesias // *J. Neurol. Sci*. 2001. Vol. 182. № 2. P. 137–142.
22. LeDoux M.S., Brady K.A. Secondary cervical dystonia associated with structural lesion of the central nervous system // *Mov. Disord*. 2003. Vol. 18. № 1. P. 60–69.
23. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism // *Brain*. 1929. Vol. 52. № 1. P. 23–83.
24. Pickut B. Vascular parkinsonism // *Parkinson disease and other movement disorders* / ed. by E. Wolters, C. Baumann. Amsterdam: VU University Press, 2014. P. 363–371.
25. Jellinger K.A. Vascular parkinsonism // *Therapy*. 2008. Vol. 5. № 2. P. 237–255.

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³



Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. Показания к применению. Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. Для раствора для приема внутрь: редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. Способ применения и дозы: препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. Особые указания: для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578.
2. Secades J.J. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62.
3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.



26. Reider-Groswasser I., Bornstein N.M., Korczyn A.D. Parkinsonism in patients with lacunar infarcts of the basal ganglia // *Eur. Neurol.* 1995. Vol. 35. № 1. P. 46–49.
27. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 13. Suppl. 2. P. 58–60.
28. Zijlmans J.C., Katzenschlager R., Daniel S.E., Lees A.J. The L-dopa response in vascular parkinsonism // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. Vol. 75. № 4. P. 545–547.
29. Dethy S., Luxen A., Bidaut L.M., Goldman S. Hemibody tremor related to stroke // *Stroke.* 1993. Vol. 24. № 12. P. 2094–2096.
30. Walker M., Kim H., Samii A. Holmes-like tremor of the lower extremity following brainstem hemorrhage // *Mov. Disord.* 2007. Vol. 22. № 2. P. 272–274.
31. Lee M.S., Madsen C.D. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region // *Mov. Disord.* 1994. Vol. 9. № 5. P. 493–507.
32. Guberman A., Stuss D. The syndrome of bilateral paramedian thalamic infarction // *Neurology.* 1983. Vol. 33. № 5. P. 540–546.
33. Warach S., Harnett K. Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: Evidence of neuroprotection in human stroke? // *Stroke.* 2002. Vol. 33. P. 354.
34. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke.* 2002. Vol. 33. № 12. P. 2850–2857.
35. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* 2008. Vol. 5. № 4. P. 167–177.
36. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».
37. Alvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke // *Brain Sci.* 2013. Vol. 3. № 3. P. 1395–1414.
38. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline // *Stroke.* 2011. Vol. 42. № 1. Suppl. P. 33–35.
39. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 24. Suppl. B. P. 1–53.
40. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.* 2011. Vol. 52. Suppl. 2. P. 1–62.
41. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Effects of cytidine5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1979. Vol. 239. № 1. P. 52–61.
42. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Interaction of CDP-choline with synaptosomal transport of biogenic amines and their precursors in vitro and in vivo in the rat corpus striatum // *Experientia.* 1978. Vol. 34. № 9. P. 1197–1199.
43. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Activation of soluble striatal tyrosine hydroxylase in the rat brain after CDP-choline administration // *Biochem. Pharmacol.* 1981. Vol. 30. № 5. P. 539–541.
44. Saligaut C., Daoust M., Moore N. et al. Capture de dopamine striatale chez le rat: effets d'une hypoxie hypobare aiguë et/ou d'un traitement oral par la cytidine diphosphocholine // *Circ. Metab. Cerv.* 1984. Vol. 2. P. 33–42.
45. Ruggieri S., Zamponi A., Casacchia M., Agnoli A. Therapeutic effects of cytidine (cytidine-diphosphocholine) in Parkinsonian syndrome // *Clin. Ter.* 1976. Vol. 78. № 6. P. 515–525.
46. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // *Neuropsychobiology.* 1982. Vol. 8. № 6. P. 289–296.
47. Acosta J., Nombela M., Palao A. et al. Multicentre trial: treatment of Parkinson's disease with CDP-choline (citicoline) // *New trends in clinical neuropharmacology: calcium antagonists, acute neurology, headache and movement disorders* / ed. by D. Bartko, P. Turcani, G. Stern. London: John Libbey, 1988. P. 289–296.
48. Eberhardt R., Gerstenbrand F., Klingler D. et al. Estudio sobre la eficacia de la combinacion de CDP-colina y levodopa mas un inhibidor de la decarboxilasa en pacientes con enfermedad de Parkinson // *Med. Clin. (Barc.).* 1986. Vol. 87. Suppl. 1. P. S34–40.
49. Loeb C., Albano C., Caraceni T. et al. CDP-choline in the treatment of Parkinson's disease: a multicenter controlled trial // *Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine* / ed. by V. Zappia, E.P. Kennedy, B.I. Nilsson, P. Galletti. Amsterdam: Elsevier Science Publishing, 1985. P. 339–346.
50. Jia X.J., Gong S.L., Jiang X.Y. et al. Neuroprotective effect of citicoline on dopaminergic neuron injury induced by MPP+ in mouse mesencephalic dissociated culture // *J. Jilin University Med. Ed.* 2008. Vol. 34. № 1. P. 53–56.
51. Radad K., Gille G., Xiaojing J. et al. CDP-choline reduces dopaminergic cell loss induced by MPP(+) and glutamate in primary mesencephalic cell culture // *Int. J. Neurosci.* 2007. Vol. 117. № 7. P. 985–988.

Extrapyramidal Disorders in Cerebrovascular Diseases

E.A. Katunina, N.N. Sotnikova, D.A. Katunin

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Elena Anatolyevna Katunina, elkatunina@mail.ru

Here, most common post-stroke extrapyramidal disorders are outlined. Opportunities for neuroprotective therapy exemplified by drug Ceraxon® in treatment of post-stroke extrapyramidal disorders are discussed.

Key words: cerebrovascular diseases, extrapyramidal disorders, citicoline