



# Мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации инсульта

В рамках симпозиума компании «Такеда» обсуждались принципы лечения и реабилитации пациентов в остром периоде инсульта с позиций доказательной медицины, международной практики и российского опыта. Рассматривались вопросы нейрореабилитации, актуальность интегративного подхода, направленного на усиление реабилитационного потенциала пациентов, перенесших инсульт. На примере оригинального препарата Цераксон® оценивалась рациональность применения оригинальных препаратов и дженериков.



Д.м.н.  
О.И. Виноградов

Из всех органов наиболее чувствителен к ишемии головной мозг. Заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Олег Иванович ВИНОГРАДОВ напомнил, что оптимальный объем мозгового кровотока составляет 500 мл на 100 г/мин. При снижении мозгового кровотока до 20% от нормальной величины ( $> 10$  мл/100 г/мин) происходит необратимое поражение клеток. Мозговая ткань погибает уже через пять минут, образуя зону некроза. Вокруг зоны некроза формируется зона ишемической полутени, или пенумбра (скорость

## Современные принципы лечения ишемического инсульта

кровотока  $> 20$  мл/100 г/мин), в которой клетки сохраняют структурную целостность, но не функционируют. Если поражения в зоне некроза необратимы, то нейроны в зоне ишемической полутени в первые шесть часов с момента катастрофы можно спасти. Именно на это направлены терапевтические мероприятия в период острого инсульта.

На современном этапе лечение ишемического инсульта включает в себя пять направлений: неспецифическую терапию, специфическое лечение (реканализацию, нейропротекцию), профилактику и лечение осложнений (неврологических, терапевтических), раннюю вторичную профилактику инсульта и раннюю реабилитацию.

Цель базисной, или неспецифической, терапии инсульта – стабилизировать витальные функции и оптимизировать гемостаз путем:

- обеспечения адекватной респираторной функции;
- лечения кардиальной патологии;
- коррекции артериального давления;
- коррекции водно-электролитного баланса;

- обеспечения нутритивной поддержки;
- стабилизации уровня глюкозы в крови;
- нормализации температуры тела.

Специфическое лечение предусматривает реканализацию мозговых артерий с помощью медикаментозной реперфузии (системного или селективного тромболизиса) либо механического удаления тромба методом тромбо- или эмболоэкстракции.

Результаты исследований по успешному применению системного тромболизиса в виде постоянной инфузии в течение 60 минут в период трехчасового терапевтического окна изменили подходы к лечению острого инсульта, что нашло отражение в международных клинических рекомендациях. Европейская организация по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation) в 2009 г. рекомендовала проводить системный внутривенный тромболизис (с помощью rt-PA в дозе 0,9 мг/кг (максимум 90 мг) 10% – болюсно, 90% – в виде постоянной инфузии в течение 60 минут) пациентам с ишемическим инсультом в пре-



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

делах трехчасового терапевтического окна (класс I, уровень доказательности A).

Однако на практике по такой схеме внутривенный тромболитический препарат получали небольшое количество больных острым ишемическим инсультом. Метаанализ трех исследований (ECASS-I, ECASS-II, ATLANTIS) продемонстрировал, что вероятность потенциального эффекта от тромболитической терапии сохраняется в течение 4,5 часа<sup>1</sup>. Этот вывод нашел подтверждение в исследовании ECASS-III. Было установлено, что системный тромболитический препарат эффективен в первые 4,5 часа от развития инсульта при сопоставимом с плацебо профиле безопасности<sup>2</sup>. Полученные результаты дали основание расширить показания для проведения тромболитической терапии. Так, в 2013 г. Американская ассоциация по борьбе с инсультом (American Stroke Association) уже рекомендовала проводить системную тромболитическую терапию больным ишемическим инсультом в период до 4,5 часа от начала развития заболевания.

О.И. Виноградов привел клинический случай, подтверждающий эффективность проведения своевременного системного тромболитического препарата. Пациентка С., 67 лет. 4 июня 2006 г. в 13.30 у нее остро развились расстройство речи и правосторонний гемипарез. В 15.50 она поступила в приемное отделение Национального медицинского хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Компьютерная томография головного мозга позволила исключить геморрагический инсульт. В 16.25 пациентке начали проводить системный тромболитический препарат: в течение одной минуты было введено 7,5 мг rt-PA в/в болюсно, затем в течение 60 минут – 67,5 мг rt-PA. В 16.40 появились движения в ноге и купировался сенсорный

элемент афазии. В 17.05 появились движения в руке и вербальная продукция, парез в ноге – 4 балла. В 17.25 полностью восстановилась сила в правой ноге, парез в руке – 3 балла, сохранялась невыраженная моторная афазия, сумма баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) снизилась с 11 до 6. Спустя 24 часа была выполнена компьютерная томография головного мозга: геморрагическая трансформация свидетельствовала о реканализации окклюзированной левой средней мозговой артерии. Магнитно-резонансная ангиография артерий виллизиева круга подтвердила восстановление кровотока по левой средней мозговой артерии.

Внутриартериальный тромболитический препарат показан пациентам с ишемическим инсультом вследствие окклюзии средней мозговой артерии, которые имеют выраженный неврологический дефицит и находятся в шестичасовом терапевтическом окне. К преимуществам внутриартериального тромболитического препарата можно отнести использование меньших доз тромболитического препарата, доставку тромболитического препарата непосредственно к месту окклюзии и более высокую частоту реканализации по сравнению с внутривенным тромболитическим препаратом.

Докладчик привел пример успешного применения селективного тромболитического препарата.

Пациент Ж., 53 года. 22 января 2009 г. в 11.20 остро развились расстройство речи и правосторонний гемипарез. Спустя 4 часа 20 минут пациент был доставлен в приемный покой. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий продемонстрировало стеноз левой внутренней артерии

80%. Поскольку время для проведения системного тромболитического препарата было упущено, пациенту назначили селективный тромболитический препарат. С помощью ангиографии определили место расположения тромба и осуществили реканализацию адгезированной артерии.

Одним из новых методов лечения пациентов с ишемическим инсультом является тромбэкстракция, когда эндоваскулярная терапия осуществляется при помощи стента-ретривера. Она предназначена для больных ишемическим инсультом без грубых нарушений сознания, но с довольно тяжелым двигательным дефицитом. Тромбэкстракция, как и тромболитический препарат, оцениваются международным экспертным сообществом как наиболее эффективные.

О.И. Виноградов проиллюстрировал этот тезис клиническим примером. Пациент Д., 48 лет. 20 октября 2015 г. у пациента развились сенсомоторная афазия, правосторонний гемипарез и гемипарез. Через 3 часа 20 минут он был доставлен в Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова. Из анамнеза: в марте 2015 г. перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (с полным восстановлением), была верифицирована постоянная форма фибрилляции предсердий, рекомендован прием новых оральных антикоагулянтов, которые пациент принимал нерегулярно, а потом одновременно принял несколько таблеток. Биохимический анализ крови показал высокий уровень креатинина – 114 мкмоль/л. Показатели коагулограммы также были неблагоприятными: международное нормализованное отношение – 4,02, протромбиновое время – 47,2, протромбиновый индекс – 12,2. Такому

Неврология

<sup>1</sup> Ringleb P.A., Schellinger P.D., Schranz C., Hacke W. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful? // Stroke. 2002. Vol. 33. № 5. P. 1437–1441.

<sup>2</sup> Bluhmki E., Chamorro A., Dávalos A. et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. № 12. P. 1095–1102.



пациенту проведение тромболитической терапии противопоказано. Ангиография головного мозга продемонстрировала окклюзию средней мозговой артерии. Больному провели тромбэкстракцию – с помощью стента Solitaire удалили тромб из мозговой артерии. В результате была достигнута реканализация средней мозговой артерии.

Далее О.И. Виноградов рассмотрел возможности нейтропротекции в лечении ишемического инсульта. Нейтропротекция включает в себя фармакологические и немедикаментозные воздействия с целью повышения жизнеспособности нейронов в неблагоприятных условиях. Опираясь на результаты исследований, докладчик проанализировал эффективность ряда нейтропротективных лекарственных средств – цитиколина, блокаторов кальциевого канала, антагонистов глутамата, антиоксидантов – в плане улучшения исходов болезни.

Исследование INWEST продемонстрировало, что раннее назначение нимодипина приводит к худшим исходам инсульта, что, предположительно, связано с антигипертензивным эффектом препарата<sup>3</sup>.

Данные рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности блокатора NMDA-рецепторов показали, что функциональное состояние пациентов в группе, получавшей

терапию магнием в 12-часовом терапевтическом окне, было сопоставимо с состоянием пациентов в группе плацебо, однако смертность в группе лечения была выше<sup>4</sup>.

Не улучшает исход инсульта терапия антагонистами глицина – систематический обзор исследований посвященных использованию антагонистов глутамата у больных инсультом, обнаружил увеличения благоприятных исходов после лечения и снижения уровня смертности<sup>5</sup>.

Антиоксиданты улучшали функциональное состояние у пациентов с ишемическим инсультом в первый месяц, однако результаты нивелировались к исходу третьего месяца ( $p > 0,05$ )<sup>6</sup>.

Согласно исследованию CASTA, в котором оценивалась эффективность Церебролизина в сравнении с плацебо, статистически значимые различия между исследуемыми группами отсутствовали<sup>7</sup>. По мнению лектора, причины провала исследования заключались в выборе неадекватного терапевтического окна, отсутствии целенаправленного отбора пациентов, использовании заведомо недостаточных дозировок препарата и т.д. Одним из эффективных нейтропротекторов считается цитиколин (Цераксон®). Цитиколин – это донатор холина в процессе синтеза ацетилхолина и незаменимый метаболит в биосинтезе фосфолипидов – основных компонентов

клеточных мембран. Результаты исследования динамики объема инфаркта головного мозга на фоне применения препарата Цераксон® показали значимое снижение прироста объема очага инфаркта по сравнению с плацебо<sup>8</sup>. Полное восстановление в группе терапии препаратом Цераксон® 2000 мг/сут в течение трех месяцев наблюдалось достоверно ( $p = 0,0043$ ) чаще в сравнении с группой плацебо (27,9 против 20,2%). Следует подчеркнуть, что частота неблагоприятных исходов была существенно меньше в группе лечения, чем в группе плацебо (54,6 против 64,7%).

Эффективность цитиколина (препарата Цераксон®) изучалась в исследовании ICTUS, в котором были включены пациенты и с тромболитической терапией в анамнезе, и без нее. Наибольшая эффективность цитиколина отмечалась у пациентов старшей возрастной группы со среднетяжелым инсультом, которым ранее не проводился тромболизис<sup>9</sup>.

Обновленный метаанализ 2016 г. продемонстрировал, что назначение препарата Цераксон® пациентам после инсульта ассоциируется с более достоверным достижением благоприятного исхода заболевания. Это преимущество наиболее выражено в группе ранее не получавших тромболитическую терапию пациентов, которым препарат назначался в течение первых 24 часов после инсульта<sup>10</sup>.

<sup>3</sup> Ahmed N., Näsman P., Wahlgren N.G. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke // Stroke. 2000. Vol. 31. № 6. P. 1250–1255.

<sup>4</sup> Muir K.W., Lees K.R., Ford I. et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9407. P. 439–445.

<sup>5</sup> Lees K.R. Neuroprotection // Br. Med. Bull. 2000. Vol. 56. № 2. P. 401–412.

<sup>6</sup> Yamaguchi T., Sano K., Takakura K. et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group // Stroke. 1998. Vol. 29. № 1. P. 12–17.

<sup>7</sup> Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // Stroke. 2012. Vol. 43. № 3. P. 630–636.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9839. P. 349–357.

<sup>10</sup> Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2016. Vol. 25. № 8. P. 1984–1996.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

### Реабилитационный потенциал у больных с инсультом. Оценка, сохранение, расширение

Доцент кафедры неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Александр Николаевич КОМАРОВ напомнил, что медико-социальная реабилитация – комплексный процесс. Его цель – свести к минимуму функциональные последствия поражения центральной нервной системы и негативное влияние заболевания на жизнь больного и ухаживающих за ним лиц, помочь больному стать более самостоятельным.

С учетом современных запросов в медико-социальной реабилитации (эффективность, применение современных незатратных приемов, а также ограниченность во времени и финансовых ресурсов) хорошо зарекомендовал себя мультидисциплинарный подход. Он предусматривает участие не только невролога, но и врача по лечебной физкультуре, терапевта, психотерапевта, психолога, инструктора по труду, травматолога-ортопеда, уролога, хирурга, физиотерапевта.

По мнению докладчика, оценка состояния здоровья пациента должна основываться на Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, которая использует несколько моделей (медицинскую, социальную и биопсихосоциальную), реализуемых в течение реабилитационного процесса в стационаре.

В настоящее время допустимо проводить определение степени нарушения функций по функциональному классу (ФК), при этом используются два критерия – степень нарушения функции и возможность ее компенсации с помощью медико-технических средств. Различают следующие функциональные классы:

- ФК-0 – нет нарушения функций;
- ФК-1 – имеются легкие нарушения функций (25%), которые компенсируются полностью;

- ФК-2 – умеренное нарушение функций (25–50%), не компенсируется с помощью вспомогательных средств;
- ФК-3 – значительное нарушение функций (51–75%), некомпенсируемое или слабо компенсируемое;
- ФК-4 – резко выраженное и полное (свыше 75%) нарушение функций, которое не компенсируется.

В рамках этого формируются несколько уровней восстановления нарушенных функций: первый уровень – истинное восстановление, второй уровень – компенсация функций, третий уровень – реадaptация/приспособление к дефекту.

При разработке индивидуальной программы реабилитации следует учитывать все факторы, способные повлиять на течение восстановительного процесса. Реабилитационный прогноз формируется исходя из реабилитационной способности пациента, состояния его организма и наличия мотивации. Реабилитационные цели устанавливаются индивидуально для каждого больного и корректируются в процессе реабилитации. Все это вместе формирует реабилитационный потенциал.

Задача специалистов – расширить потенциал для того, чтобы пролечить максимальное количество пациентов в реабилитационных центрах. Этому могут помешать спастичность, боль, патологические установки, одиночество, депрессия у пациента, а также непрофессионализм медицинских работников и экономические трудности. Помочь в решении проблемы может быстрое оформление группы инвалидов, что позволит консолидировать усилия медицины и социальной защиты, подключить государственные гарантии для реабилитации пациента с нарушением функций.



Доцент, к.м.н.  
А.Н. Комаров

В последнее время большое значение на постгоспитальном этапе реабилитации пациентов после инсульта придается принципам подготовки к реабилитационному процессу, или прекодиционирования. Они включают обеспечение техническими средствами и создание безбарьерной среды, профессиональный уход, интермиттирующую гипоксию, коррекцию ограничений, медикаментозный «допинг», функциональное питание.

Прерывистая гипоксия – новый метод тренировки, реабилитации и терапии. Кратковременное воздействие умеренных степеней гипоксии стимулирует аэробный обмен в большинстве органов и тканей, повышает общую неспецифическую резистентность организма к нагрузкам, способствует развитию адаптации к различного рода неблагоприятным воздействиям. Доказано, что острая ежедневная интермиттирующая гипоксия совместно с минимальной физической нагрузкой достоверно улучшает скорость и выносливость у больных с поражением центральной нервной системы.

Важную роль играют профилактика спастичности и лечение положением, правильный подбор диет-столов с формированием гипохолестериногенных меню и оптимизацией основных строительных и энергетических компонентов для профилактики остеопороза.

Существенную пользу в быстрой и безопасной подготовке к реабилитационному процессу приносят мобильные реабилитационные



бригады, организованные в рамках государственного контракта. Основная задача мобильных бригад – проведение индивидуализированной комплексной реабилитации для формирования эргономичного трансфера, достижения бытовой и социальной независимости, интеграции в социум пациентов с выраженными ограничениями в передвижении и самообслуживании.

Курс комплексной реабилитации включает:

- разработку и применение индивидуальных программ с учетом выявленных противопоказаний;
- формирование реабилитационного диагноза с учетом оценки реабилитационного потенциала и ограничивающих факторов;
- коррекцию реабилитационного лечения;
- проведение индивидуальной и дифференцированной реабилитации с использованием качественных средств ухода, индивидуального мультидисциплинарного подхода и наиболее эффективных методов для достижения максимальной эффективности.

Для расширения реабилитационного коридора и повышения общей эффективности реабилитации когнитивных, двигательных и других функций показана терапия препаратами, обладающими нейропротективными, нейрорепаративными свойствами. А.Н. Комаров представил результаты исследования по оценке эффективности нейропротективной терапии цитиколином (препарат Цераксон®)

на этапе амбулаторной реабилитации у пациентов, перенесших церебральный инсульт более полутора лет назад, с двигательными и координаторными нарушениями, а также у пациентов с психопатологическими нарушениями.

В исследование были включены 57 пациентов в возрасте от 41 до 72 лет ( $57,3 \pm 9,7$  года). По данным выписок и результатам нейровизуализации, 82,5% пациентов перенесли ишемический инсульт, 17,5% – геморрагический инсульт. Тяжесть инсульта варьировалась от 2 до 15 баллов по шкале NIHSS, функциональный исход – от 4 баллов по модифицированной шкале Рэнкин, индекс мобильности составлял 2–4 балла.

Путем простого распределения участники исследования были разделены на две группы. Пациенты группы сравнения ( $n = 36$ ) получали интермиттирующую гипоксию по тренинг-схеме и базисную терапию (антигипертензивные, антиагрегантные средства и пр.). Пациенты не принимали ноотропные или сосудистые средства. Пациенты основной группы ( $n = 21$ ) дополнительно за 21 день до предполагаемого курса получали интермиттирующую гипоксию по тренинг-схеме и за десять дней Цераксон® в дозе 1000 мг/сут перорально. Пациенты продолжали прием препарата в течение 30 дней на фоне медицинской реабилитации. Следует уточнить, что цитиколин не относится к препаратам с преимущественным действием

на рецепторы возбуждающего типа, не провоцирует судорожные приступы и обладает удовлетворительным профилем безопасности.

Через месяц лечения был проведен статистический анализ, результаты которого подтвердили эффективность и безопасность применения препарата Цераксон® для расширения реабилитационного потенциала. По окончании курса амбулаторной реабилитации был зарегистрирован регресс жалоб в обеих группах, при этом наибольшая межгрупповая разница была достигнута по таким показателям, как головокружение (38,9 в группе сравнения и 28,6% в основной группе), метеочувствительность и нарушение походки (41,7 и 33,3% соответственно).

Анализ динамики неврологической симптоматики по шкале NIHSS показал преимущество в группе, получавшей Цераксон®, по сравнению с группой контроля. Нейропротективная терапия препаратом Цераксон® на этапе амбулаторной реабилитации сопровождалась увеличением доли пациентов с хорошим функциональным исходом по шкале Рэнкин в 1,3 раза (с 22,2 до 28,6%), а также уменьшением доли тяжелой инвалидизации в 2,9 раза (с 13,9 до 4,8%).

Резюмируя вышесказанное, А.Н. Комаров констатировал, что комплексное прекондиционирование достоверно ускоряет восстановление самообслуживания и повышает выносливость пациентов с поражением центральной нервной системы на третьем этапе реабилитации.

Неврология



Доцент, к.м.н.  
М.В. Пчелинцев

**Быть, а не казаться. Оригинальный цитиколин (Цераксон®), путь создания, доказательная эффективность применения**

Оригинальным считается лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических и клинических исследований. По словам доцента

кафедры фармакологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, к.м.н. Михаила Владимировича ПЧЕЛИНЦЕВА, оригинальный препарат Цераксон® (цитиколин) обладает самой широкой доказательной базой среди нейропротекторов. Доказательная база



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

препарата представлена доклиническими фармакодинамическими, фармакокинетическими и токсикологическими исследованиями, клиническими исследованиями фаз I–III, метаанализами и систематическим обзором.

Цитиколин является органическим веществом, которое относится к группе нуклеотидов – биомолекул, играющих важную роль в клеточном метаболизме. По сути, цитиколин – незаменимый предшественник фосфатидилхолина, основного фосфолипида всех клеточных мембран, в том числе нейрональных. Холин также принимает участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин выступает донором холина в процессах его синтеза. Экзогенный цитиколин позволяет экономить запасы холина в организме, тормозить распад мембранных фосфолипидов, улучшать передачу нервного импульса.

Впервые на его уникальные свойства обратили внимание еще в 1950-е гг., когда E.P. Kennedy из Гарвардского университета обнаружил, что цитидин-5-дифосфолин – природный предшественник биосинтеза фосфолипидов<sup>11</sup>. В 1981 г. L.A. Horrocks и соавт. продемонстрировали позитивное влияние цитиколина при церебральной ишемии и по результатам исследований запатентовали этот эффект<sup>12</sup>.

В доклинических исследованиях токсичность препарата изучалась на моделях животных при однократном введении цитиколина разными путями. При введении доз цитиколина, эквивалентных дозам холина, вызывающим холинергические кризы, каких-либо признаков токсичности не отмечалось. Введение цитиколина 2000 мг/кг

внутри в течение 14 дней хорошо переносилось<sup>13, 14</sup>.

Цитиколин назначали кроликам-альбиносам (800 мг/кг) в фазе органогенеза, признаков материнской или эмбриофетальной токсичности выявлено не было.

Оценка кинетики цитиколина в клетках головного мозга крыс при внутривенном введении продемонстрировала его способность наращивать концентрацию в течение 48 часов.

В экспериментальных работах на моделях гипоксии и ишемии было показано, что цитиколин эффективно воздействует на большинство звеньев ишемического каскада, благодаря чему были определены основные нейропротективные механизмы препарата. Цитиколин активирует биосинтез фосфатидилхолина и предотвращает его катаболизм из нейрональных мембран. Он тормозит актив-

ность фосфолипаз, не допуская формирования свободных радикалов, препятствует процессам окислительного стресса и апоптоза, модулирует дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию. Обнаруженные нейропротективные механизмы позволили выделить три основных фармакодинамических эффекта цитиколина: нейропротективный, влияние на нейромедиаторы и нейрорегенераторный (рисунок).

Комплексный эффект цитиколина позволяет применять его в различных ситуациях: в острый период инсульта и восстановительный период, а также при черепно-мозговых травмах и когнитивных нарушениях различного генеза.

Клиническая эффективность и безопасность цитиколина изучались в многочисленных исследованиях фаз I–III.



Рисунок. Комплексное действие цитиколина

<sup>11</sup> Kennedy E.P. Sailing to Byzantium // Annu. Rev. Biochem. 1992. Vol. 61. P. 1–28.

<sup>12</sup> Horrocks L.A., Dorman R.V., Dabrowiecki Z.M. Therapeutic agents for preventing phospholipid degradation and free fatty acid proliferation. United States Patent. 1981. № 4386078.

<sup>13</sup> Grau T., Romero A., Sacristán A., Ortiz J.A. CDP-choline: acute toxicity study // Arzneimittelforschung. 1983. Vol. 33. № 7A. P. 1033–1034.

<sup>14</sup> Kanabayashi T., Shiota K., Mizuno M. et al. Toxicological studies on citicoline. Acute and subacute // Aso Yakuri. 1980. Vol. 20. P. 109–126.

Неврология



Цель клинических исследований фазы I, которые проводятся на здоровых добровольцах, – выяснить переносимость и безопасность препарата, его фармакокинетику и биодоступность. Так, в клиническом исследовании фазы I с участием 12 здоровых добровольцев переносимость цитиколина при приеме внутрь 600 или 1000 мг в сутки в течение пяти дней определялась как хорошая, только в нескольких случаях имели место головные боли<sup>15</sup>. Оценка фармакокинетики цитиколина показала, что после всасывания препарат распадается на холин и цитидин, которые в последующем участвуют в синтезе медиаторов фосфатидилхолина, а также в синтезе фосфолипидов клеточных мембран<sup>16</sup>. В другом исследовании был проведен анализ нежелательных явлений у 2817 пожилых пациентов, принимавших цитиколин. Нетяжелые побочные эффекты в виде диареи и периодических болей в эпигастрии отмечались лишь в 5% случаев<sup>17</sup>. Исследования фазы II проводятся на популяции пациентов 100–300 человек с патологией, для лечения которой и разрабатывался препарат. Пациенты отбираются по жестким критериям включения. На этом этапе необходимо получить доказательства эффективности нового препарата, подобрать оптимальные дозу

и схему приема для исследований фазы III.

М.В. Пчелинцев охарактеризовал три основных клинических исследования фазы II для цитиколина. В двойном слепом исследовании фазы II с участием 165 пациентов с инсультом цитиколин в дозе 1000 мг/сут превосходил плацебо в восстановлении моторной функции нижних конечностей и способствовал реабилитации после гемиплегии<sup>18</sup>. Во втором двойном слепом исследовании цитиколин назначали в дозе 750 мг/сут в течение десяти дней, не позднее чем через 48 часов после развития инсульта<sup>19</sup>. Наблюдение за пациентами в течение трех месяцев показало, что цитиколин эффективнее плацебо устранял моторный дефицит ( $p < 0,05$ ), мышечную гипертонию ( $p < 0,03$ ), способствовал восстановлению походки ( $p < 0,02$ ), улучшению динамики изменений на ЭЭГ и показателей психометрических тестов ( $p < 0,05$ ). В третьем двойном слепом исследовании было продемонстрировано положительное влияние перорального приема цитиколина 500 мг/сут в течение шести недель на ишемические очаги в головном мозге у пациентов с мозговым инфарктом<sup>20</sup>.

Клинические исследования фазы III – рандомизированные исследования на больших груп-

пах пациентов (1000–3000). На этом этапе важно подтвердить эффективность и безопасность препарата для определенного показания в определенной популяции пациентов. Кроме того, может изучаться зависимость эффекта от дозы.

Комплексный эффект цитиколина был подтвержден клиническими исследованиями фазы III. Ретроспективный анализ результатов рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования показал, что у пациентов с умеренным или тяжелым инсультом лечение цитиколином увеличивало вероятность полного восстановления, при этом серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не отмечалось<sup>21</sup>.

В масштабном многоцентровом исследовании 899 пациентов получали лечение цитиколином в дозе 2000 мг в сутки в течение шести недель. Было продемонстрировано достоверное снижение инвалидизации спустя три месяца после терапии цитиколином<sup>22</sup>.

Таким образом, оригинальный препарат Цераксон® (цитиколин) прошел все необходимые доклинические исследования и все фазы клинических исследований. Цераксон® зарегистрирован и используется в странах Европы, Азии, Южной Америки,

<sup>15</sup> Dinsdale J.R., Griffiths G.K., Castelló J. et al. CDP-choline: repeated oral dose tolerance studies in adult healthy volunteers // *Arzneimittelforschung*. 1983. Vol. 33. № 7a. P. 1061–1065.

<sup>16</sup> Lopez-Gonzalez-Coviella I., Agut J., Von Borstel R., Wurtman R.J. et al. Metabolism of cytidine (5′)-diphosphocholine (cdp-choline) following oral and intravenous administration to the human and the rat // *Neurochem. Int.* 1987. Vol. 11. № 3. P. 293–297.

<sup>17</sup> Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // *Arzneimittelforschung*. 1983. Vol. 33. № 7a. P. 1073–1080.

<sup>18</sup> Hazama T., Hasegawa T., Ueda S., Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia // *Int. J. Neurosci.* 1980. Vol. 11. № 3. P. 211–225.

<sup>19</sup> Goas J.Y., Bastard J., Missoum A. Results after 90 days of stroke treatment with DP choline, concerning a double-blind trial (in French). Presented at International Symposium: Brain Suffering and Precursors of Phospholipids. Paris; January 18, 1980. P. 123–128.

<sup>20</sup> Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // *Ann. Neurol.* 2000. Vol. 48. № 5. P. 713–722.

<sup>21</sup> 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. Vol. 30. № 12. P. 2592–2597.

<sup>22</sup> Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*. 2001. Vol. 57. № 9. P. 1595–1602.

# Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

**НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ**  
**Оригинальный**  
**нейропротектор**  
**с высокой степенью**  
**эффективности**



- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивные функции<sup>3</sup>

**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.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. [www.ceraxon.ru](http://www.ceraxon.ru); [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)

Дата выпуска рекламы: май 2017





России для лечения мозгового инсульта, черепно-мозговой травмы, когнитивных нарушений. Цераксон® – единственный нейропротектор, включенный в Европейские рекомендации по лечению инсульта.

Как известно, после регистрации препарата вслед за тремя фазами клинических исследований наступает очередь фазы IV. На этом этапе проходит сбор дополнительной информации об эффективности и безопасности препарата на достаточно большой популяции, проводится оценка таких параметров, как сроки лечения, взаимодействие с другими лекарственными средствами, анализ применения у больных разных возрастных групп и т.д.

В отношении цитиколина были проведены два основных мета-анализа и один систематический обзор. Метаанализ десяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (4420 пациентов с ишемическим инсультом) подтвердил тот факт, что цитиколин увеличивает вероятность полного восстановления после инсульта на 30% в сравнении с плацебо<sup>23</sup>. Метаанализ 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (2706 пациентов с черепно-мозговой травмой) показал, что цитиколин способствует достижению полной независимости пациентов<sup>24</sup>. Кокрайновский систематический обзор 14 рандомизированных клинических исследований (1336 пациентов с когнитивными нарушениями) продемонстрировал, что цитиколин способствует уменьшению когнитивных и поведенческих нарушений<sup>25</sup>.

Далее М.В. Пчелинцев остановился на такой проблеме, как

оригинальные препараты и дженерики. В настоящее время в России около 80% объема рынка лекарств составляют воспроизведенные препараты малоизвестных фирм, не имеющих устойчивой репутации в мире. Далеко не всегда дженерики соответствуют оригинальным препаратам, к тому же уровень доказательности эффективностей дженериков по сравнению с оригинальными препаратами минимальный. Не случайно в настоящее время разрабатывается комплекс мер по инвентаризации Государственного реестра лекарственных средств на предмет выявления дженериков, эффективность и терапевтическая безопасность которых не подтверждены исследованиями, с последующим их поэтапным исключением из реестра. Дженерики препарата Цераксон® никогда не испытывались в крупных доказательных исследованиях. Кроме того, трудности в изучении биоэквивалентности дженериков

препарата Цераксон® обусловлены тем, что цитиколин является природным соединением, постоянно находящимся в организме человека. Стереоизомерный состав молекул цитиколина в дженериках различных производителей отличается, что может влиять на терапевтическую активность.

Противостояние и одновременно сосуществование оригинальных и дженерических лекарственных средств на фармацевтическом рынке будут продолжаться, поэтому в основе выбора врачом препарата для медикаментозной терапии должна лежать уверенность в его доказанной эффективности и безопасности. По мнению М.В. Пчелинцева, использование оригинального препарата Цераксон® позволяет врачу быть уверенным в полной реализации фармакодинамических эффектов препарата и, следовательно, в потенциально успешном лечении широкого круга неврологических заболеваний, при которых он применяется.

### Заключение

**В**едение больных с инсультом подразумевает комплекс мер: мероприятий, направленных на снижение летальности в остром периоде инсульта, функциональной зависимости пациента, частоты рецидивов, профилактику и своевременное лечение когнитивных нарушений. Крайне важным подходом считается оптимальная терапия с помощью нейропротекторов. Наиболее изученным из этого класса препаратов является цитиколин (Цераксон®), который обладает самой внушительной доказательной базой. Такие основные фармакодина-

мические эффекты препарата Цераксон®, как нейропротективный, нейрорегенераторный и влияние на нейромедиаторы, позволяют применять его при различной патологии центральной нервной системы – в острый период инсульта и восстановительный период, при черепно-мозговых травмах и когнитивных нарушениях различного генеза. Высокая клиническая эффективность и безопасность оригинального препарата Цераксон® позволили включить его в Европейские и Североамериканские рекомендации по лечению инсульта. \*

<sup>23</sup> Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2016. Vol. 25. № 8. P. 1984–1996.

<sup>24</sup> Secades J.J. Citicoline for the treatment of head injury: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // J. Trauma Treat. 2015. Vol. 4. № 1. ID 227.

<sup>25</sup> Floravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 2. CD000269.