# Нейропротективная терапия цитиколином (цераксон) у больных с ишемическим инсультом

М.Ю. МАРТЫНОВ*, А.Н. БОЙКО, П.Р. КАМЧАТНОВ, А.А. КАБАНОВ, А.Н. ЯСАМАНОВА, И.А. ЩУКИН, Т.И. КОЛЕСНИКОВА, В.И. ЧУБЫКИН, А.П. ГЛУХАРЕВА, Е.И. ГУСЕВ

## Neuroprotective treatment with citicoline (ceraxon) in patients with ischemic stroke

M.Yu. MARTYNOV, A.N. BOYKO, P.R. KAMCHATNOV, A.A. KABANOV, A.N. YASAMANOVA, I.A. SHCHUKIN, T.I. KOLESNIKOVA, V.I. CHUBYKIN, A.P. GLUKHAREVA, E.I. GUSEV

Кафедра неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**У 89 больных в остром периоде ишемического инсульта средней степени тяжести, в схему лечения которых входил цитиколин (цераксон) внутривенно и внутрь, исследованы динамика неврологических симптомов на основании Скандинавской шкалы инсульта и функциональный исход заболевания по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина. Полученные результаты были сопоставлены с группой сравнения (52 больных), подобранной по клинико-демографическим показателям, пациенты в которой получали аналогичную терапию за исключением цитиколина. К моменту выписки из стационара (21—24-е сутки заболевания) достоверно ($p<0,05$) более полное восстановление отмечено в основной группе. Эффективность цитиколина была достоверно ($p<0,05$) выше у пациентов в возрасте до 70 лет, а также при назначении препарата в первые часы заболевания.**

***Ключевые слова:*** *ишемический инсульт, цитопротективная терапия, цитиколин.*

**The dynamics of neurological symptoms assessed with the Scandinavian stroke scale, the Barthel index and the modified Rankin scale was studied in 89 patients with moderate ischemic stroke who received citicoline (ceraxone) intravenously and orally. The results were compared to a group of 52 age-, sex- and stroke-matched patients who did not receive citicoline. To the date of discharge from the hospital (days 21—24), the full restoration ($p<0.05$) was noted in patients of the main group. Efficacy of citicoline was significantly ($p<0.05$) higher in patients younger than 70 years and when the drug was used in the first hours of disease.**

***Key words:*** *ischemic stroke, neuroprotective therapy, citicoline.*

Одним из основных направлений снижения летальности и инвалидизации больных с церебральным инсультом является максимально раннее начало терапевтических мероприятий с сочетанным проведением реперфузионной и цитопротективной терапии [1, 2]. Цитопротективная терапия, в том числе начатая уже на догоспитальном этапе, позволяет расширить границы «терапевтического окна», сохранить жизнеспособность перифокальной мозговой ткани и улучшить исход заболевания [3]. Важным требованием, предъявляемым к препаратам цитопротективного действия, является возможность их применения вне зависимости от характера инсульта. Возрастающее внимание уделяется цитопротекторам полимодального действия, которые обладают свойствами антиоксидантов, антигипоксантов, восполняют дефицит нейротрансмиттеров и определенных элементов клеточных мембран [2, 4, 5]. У лиц старшего возраста отмечаются изменения фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов [6, 7]. Так, показано, что с возрастом изменяется чувствительность органов-мишеней к действию некоторых антигипертензивных препаратов [8], рецепторов к лекарственным препаратам в головном мозге [9], и поэтому важным требованием, предъявляемым к цитопротективным препаратам, также является их эффективность в старших возрастных группах.

Мембраны нейронов и глиальных клеток, в структуру которых входят фосфолипиды, представляют одну из облигатно повреждаемых при церебральном инсульте структур. В условиях ишемии под действием фосфолипаз структурные компоненты мембран и, в частности, фосфатидилхолин распадаются с образованием свободных жирных кислот и свободных радикалов, что активирует перекисное окисление липидов, окислительный стресс и способствует разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях [10]. Синтез и восстановление фосфолипидов клеточных мембран нейронов и глиальных клеток происходят за счет экзогенных предшественников холина. Одним из таких предшественников является цитиколин (нуклеотидцитидин-5-дифосфохолин), который в естественных условиях содержится во всех клетках организма. Экспериментальные данные свидетельствуют, что цитиколин усиливает синтез фосфатидилхолина клеточных мембран, способствует восстановлению уровня других фосфолипидов, а также активности глутатиона и глутатионредуктазы [11, 12]. В экспе-

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: m-martin@inbox.ru

риментальных исследованиях показано, что цитихолин может снижать выброс глутамата на начальных этапах ишемического каскада [13] и модулировать синтез ацетилхолина, дофамина и норадреналина в головном мозге [14]. Сочетанное применение тромболитической терапии и цитиколина при экспериментальном ишемическом инсульте позволяет улучшить его функциональный исход [15]. В восстановительном периоде инсульта цитиколин стимулирует образование новых связей между нейронами, в том числе в нейронах V слоя коры двигательных областей головного мозга [16]. У животных, которым цитиколин вводили в подостром периоде инсульта, в большей степени было выражено восстановление структуры двигательных нейронов и двигательных функций.

В клинических условиях изучение эффективности цитиколина проводилось при черепно-мозговой травме, острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности, когнитивных нарушениях. У лиц с начальными стадиями хронической ишемии мозга показано, что длительный прием препарата позволяет стабилизировать и в ряде случаев улучшить когнитивные функции [17, 18]. У больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) применение цитиколина начиная с первых часов заболевания способствует более быстрому уменьшению неврологического дефицита и более полному функциональному восстановлению [4, 19, 20]. В клинических условиях, также как и в эксперименте, установлены дозозависимое действие препарата и связь между временем начала терапии и степенью восстановления функций [21, 22].

Цель исследования — изучение эффективности внутривенного введения цитиколина (торговое название — цераксон) у больных с ишемическим инсультом средней степени тяжести с учетом пола, возраста и времени начала терапии.

## Материал и методы

Обследованы 141 больной, 65 мужчин и 76 женщин, с ишемическим инсультом полушарной локализации. Средний возраст обследованных пациентов составил 62,7±12,3 года, группа женщин оказалась достоверно старше мужчин — 64,5±11,5 и 61,0±12,8 года соответственно ($p$=0,002).

Диагноз инсульта был подтвержден КТ или МРТ головного мозга.

Все обследованные были разделены на 2 группы: основную (89 человек), в которой в схему лечения ишемического инсульта входил цитиколин (цераксон), и группу сравнения (52 больных), в которой данный препарат не назначался. В основной группе в зависимости от времени начала терапии цераксоном были выделены 3 подгруппы: 1-ю подгруппу (16 человек) составили больные, у которых лечение цераксоном было начато в первые 12 ч заболевания; 2-ю (14) — больные, у которых препарат был назначен в интервале 12—24 ч после развития инсульта; в 3-ю (59) вошли пациенты, у которых препарат был назначен через 24 ч после появления первых симптомов инсульта. Группа сравнения была основана на ретроспективно проанализированных историях болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ишемического инсульта и получавших такое же лечение, как в основной группе, за исключением цитиколина. Выделенные группы были сопоставимы между собой по демографическим и клиническим показателям, исходной выраженности расстройств сознания и неврологических симптомов, сопутствующим заболеваниям.

Из исследования исключались больные с эпилептическими приступами в начале заболевания или при указании на ранее имевшиеся эпилептические приступы; при наличии сопутствующего органического поражения головного мозга (черепно-мозговые травмы, опухоли); при систолическом артериальном давлении (АД) выше 190 или ниже 90 мм рт.ст.; с острым инфарктом миокарда, печеночной или почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями; беременные; принимающие прямые или непрямые антикоагулянты.

Цитиколин назначался по схеме: в первые 7 дней — внутривенно капельно по 1000 мг — 4 раствора, затем внутрь по 1000 мг на протяжении 2 нед.

При поступлении все больные госпитализировались в блок интенсивной терапии, где проводилась коррекция функций жизненно важных органов. Критериями перевода в общее отделение были: восстановление сознания до уровня ясного, стабилизация дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, АД и других жизненно важных функций.

Клиническое обследование включало общесоматический и неврологический осмотр с оценкой по специальным шкалам: выраженности неврологической симптоматики на основании Скандинавской шкалы инсульта (СШИ) — до назначения препарата, затем — на 1-е, 7-е и 21-е сутки заболевания; степени функциональной независимости и повседневной активности на основании индекса Бартел и модифицированной шкалы Рэнкина — при выписке из стационара на 21—24-е сутки заболевания. Лабораторное и инструментальное обследование включало общий и биохимический анализы крови в динамике, контроль АД, ЭКГ, кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса. При наличии показаний проводили ультразвуковое, радиологическое, электрофизиологическое и иные виды обследований.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета SPSS 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Сопоставления проводили между основной группой и группой сравнения в разных возрастных категориях, а также внутри основной

группы между подгруппами с разным временем начала лечения цераксоном. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

## Результаты и обсуждение

В основной группе на фоне проводимой терапии с включением цераксона ухудшений состояния отмечено не было. Ни у одного больного не было выявлено побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

В основной группе умерли 9 (9,5%) больных, в группе сравнения — 4 (8,1%), т.е. назначение цераксона не влияло на летальность. Причинами неблагоприятного исхода в обеих группах были пневмонии, острая коронарная недостаточность и тромбоэмболия легочной артерии. При изучении связи между временем начала терапии цераксоном и летальностью установлено, что в подгруппе, в которой лечение препаратом было начато в 1-е сутки, летальность была несколько ниже, чем в подгруппе, в которой лечение было начато позднее 24 ч от развития заболевания (7,4 и 11,5% соответственно), однако эти различия не были достоверными. Отсутствие влияния цераксона (в том числе при назначении в бóльших суточных дозах) на летальность при ишемическом инсульте было отмечено и в ранее выполненных исследованиях [21].

При анализе результатов лечения к 3-м и 7-м суткам заболевания установлено, что в основной группе и в группе сравнения отмечалась положительная динамика в виде восстановления ориентации, нормализации уровня сознания и уменьшения очаговых симптомов. В то же время в основной группе ориентация и уровень сознания восстанавливались быстрее: к 3-м суткам заболевания переход из состояния ориентации в одном-двух признаках до полной ориентации был зафиксирован в 90,1% случаев, в то время как в группе сравнения — в 74,5% ($\chi^2=4,94$, $p=0,026$, отношение шансов ОШ=3,12, 95% доверительный интервал ДИ=1,12—8,77). Более быстрое восстановление ориентации в основной группе могло быть связано с тем, что введение экзогенного цитиколина сопровождается повышением содержания норадреналина и дофамина в разных отделах головного мозга, включая ретикулярную формацию [14], что оказывает пробуждающий эффект. В основной группе также отмечалось более быстрое улучшение речевых функций, что, с одной стороны, могло быть связано с более полным восстановлением уровня сознания и ориентации у этих больных, а с другой, — со стимуляцией синтеза ацетилхолина [23] и влиянием вследствие этого на процессы пластичности в головном мозге с улучшением концентрации, внимания и памяти [24].

Анализ динамики неврологического дефицита на 7-е сутки заболевания не выявил достоверных различий между группами: сумма баллов по СШИ составила 41,1±10,3 в основной группе и 39,1±10,4 в группе сравнения. Однако к 21-м суткам больные основной группы имели достоверно ($p=0,017$) большую сумму баллов по СШИ, чем больные группы сравнения: 49,2±10,4 и 44,7±9,8 балла соответственно. При изучении динамики неврологических нарушений по отдельным составляющим СШИ было установлено, что в основной группе по отношению к группе сравнения наиболее полно отмечалось восстановление движений в ноге (прирост суммы баллов от 1-х к 21-м суткам — 1,4±0,8 и 1,0±0,6 соответственно, $p=0,036$) и ходьбы (прирост суммы баллов — 4,5±1,8 и 3,4±1,6 соответственно, $p=0,002$). Уменьшение двигательных нарушений под влиянием цитиколина могло быть связано не только с влиянием препарата на размеры очага, что было ранее показано в исследовании S. Warach и соавт. [22], но и с его избирательным действием на метаболизм двигательных областей коры больших полушарий головного мозга [25] и на структуру пирамидных нейронов V слоя коры [16]. Экспериментальные исследования показывают, что включение на протяжении длительного времени в диету цитиколина сопровождается увеличением роста и усилением ветвления дендритов пирамидных клеток преимущественно в V слое [26]. Кроме непосредственного влияния на структуру нейронов цитиколин также стимулирует дифференцирование и рост глиальной ткани [27], что может оказывать дополнительное трофическое воздействие на нейроны и способствовать более полному восстановлению.

Важным фактором, оказывающим влияние на характер и активность восстановительных процессов в головном мозге, а также на фармакодинамику препаратов, является возраст [7, 28, 29]. У обследованных пациентов в обеих группах имелась достоверная связь между выраженностью регресса неврологической симптоматики по СШИ, функциональным восстановлением и возрастом ($r>-0,27$, $p<0,021$). Менее полное восстановление наблюдалось в старших возрастных группах. Наиболее эффективным назначение цераксона было в возрасте до 70 лет, что у этих больных выражалось в большей сумме баллов по СШИ на 7-е и на 21-е сутки заболевания, а также в значении индекса Бартел при выписке из стационара (табл. 1). Результаты оценки по модифицированной шкале Рэнкина на день выписки из стационара также показали, что в возрасте до 70 лет было достоверно больше больных, способных полностью выполнять повседневные обязанности или имеющих минимальные нарушения (см. табл. 1). В возрасте старше 70 лет эффективность цераксона снижалась, однако тенденция к лучшему восстановлению в группе получавших цераксон сохранялась.

На эффективность цитопротективной терапии в значительной степени влияет время, истекшее от

***Таблица 1.*** **Динамика восстановления по Скандинавской шкале инсульта (США), индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина у получавших и не получавших цитиколин пациентов в зависимости от возраста**

| Показатель | Возраст больных | | | |
|---|---|---|---|---|
| | до 70 лет включительно | | старше 70 лет | |
| | основная группа | группа сравнения | основная группа | группа сравнения |
| Сумма баллов по США | | | | |
| на 1-е сутки | 37,3±9,4 | 36,4±9,3 | 36,2±8,1 | 34,8±8,7 |
| на 7-е сутки | 43,9±10,3* | 40,6±9,8 | 38,1±8,7 | 37,3±10,7 |
| на 21-е сутки | 49,9±10,1* | 45,2±10,1 | 45,1±9,8 | 39,9±10,6 |
| Значение индекса Бартел на день выписки | 92,7±18,8* | 83,7±18,3 | 84,1±18,2 | 80,8±19,1 |
| Число больных в каждой градации по модифицированной шкале Рэнкина на день выписки | 41/7/4/2* | 14/7/5/4 | 14/5/3/4 | 6/4/5/3 |

*Примечание.* *$p<0,05$ — различия между группами основной и сравнения достоверны.

начала заболевания до ее назначения [30]. В выполненном ранее исследовании [22] отмечено, что назначение цитиколина в первые 12 ч ишемического инсульта сопровождалось достоверно лучшим восстановлением неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS и более значительным уменьшением размеров очага, чем при назначении препарата в более поздние сроки заболевания. В настоящем исследовании также установлена достоверная ($r>0,21$, $p<0,026$) связь между временем начала терапии и динамикой нормализации ориентации, сознания и очаговых неврологических нарушений. В подгруппе больных, у которых препарат был назначен в первые 12 ч, к 3-м суткам заболевания нарушения ориентации сохранялись только у 1 больного, в то время как в подгруппе, в которой препарат был назначен спустя 24 ч — в 6 наблюдениях ($\chi^2=4,94$, $p=0,026$, ОШ=3,12, 95% ДИ=1,12—8,77). Особенно значимо различия в динамике восстановления ориентации проявлялись при сопоставлении пациентов, которым лечение было начато в первые 12 ч заболевания, с группой сравнения ($\chi^2=7,05$, $p=0,008$, ОШ=4,58, 95% ДИ=1,05—18,31). При этом в подгруппе больных, которым препарат был назначен спустя 24 ч, по отношению к группе сравнения выявлена лишь тенденция к лучшему восстановлению. При анализе выраженности неврологических нарушений на основании США было установлено, что более быстро и полно неврологические симптомы регрессировали в подгруппе, в которой препарат был назначен в 1-е сутки. В этой подгруппе сумма баллов по США составила 49,3±9,7 ($p=0,029$ по отношению к группе сравнения), в то время как в подгруппе, в которой препарат был назначен спустя 24 ч после развития заболевания, сумма баллов была 47,1±10,9 (различия с группой сравнения недостоверны).

Анализ прироста суммы баллов по США показал, что различия в динамике этого показателя начинали проявляться со 2-й недели заболевания (табл. 2). В интервале от 7-х к 21-м суткам в подгруппе, в которой цераксон был назначен в 1-е сутки заболевания, увеличение суммы баллов было достоверно больше, чем в подгруппе, в которой цераксон был назначен спустя 24 ч, и в группе сравнения. Лучший исход при раннем назначении цераксона мог быть связан с его влиянием на состояние пенумбры. В большинстве случаев жизнеспособность перифокальной ишемизированной ткани сохраняется на протяжении первых часов после развития инсульта, поэтому наиболее эффективным является максимально раннее начало цитопротекции [3, 30]. В настоящем исследовании отсутствие существенного улучшения, наблюдавшееся у 5 больных из подгруппы, в которой лечение цераксоном было начато на раннем этапе заболевания, могло быть связано с изначально малой выраженностью или отсутствием пенумбры [30]. Последующие исследования эффективности цитопротективных препаратов, в частности цитиколина, в первые часы ишемического инсульта с изучением функционального состояния пенумбры позволят предложить более четкие критерии назначения цитопротекторов.

Анализ степени самообслуживания по индексу Бартел на день выписки показал, что значение этого показателя было больше у больных, получавших цераксон (89,9±18,5 и 82,3±18,7 балла соответственно, $p=0,039$). В основной группе было больше больных с суммой баллов более 90, соответствующей практически полному восстановлению повседневной активности ($\chi^2=11,7$, $p=0,006$, ОШ=4,01, 95% ДИ=1,73—9,37). В группе сравнения было больше больных с неудовлетворительным восстановлением, т.е. с суммой баллов $\leqslant 60$ ($\chi^2=7,43$, $p=0,013$, ОШ=3,48, 95% ДИ=1,37—8,95). Ранее в исследовании A. Davalos и соавт. [21] также было отмечено более полное восстановление самообслуживания по индексу Бартел у больных, получавших цитиколин. В то же время изучение отдельных составляющих этой шкалы позволяет более тонко оценивать возможности повседневной активности и определять необходимость постороннего ухода за больным [31]. В настоящем исследовании анализ таких составляющих позволил установить, что в основной группе наиболее полное по сравнению с группой сравнения восстановление

***Таблица 2.*** **Прирост суммы баллов по Скандинавской шкале инсульта в группе сравнения и в основной группе в зависимости от времени начала терапии цитиколином**

| Сроки наблюдения | Основная группа | | | | Группа сравнения |
|---|---|---|---|---|---|
| | все пациенты | время назначения препарата | | | |
| | | в первые 12 ч | в интервале 12—24 ч | позднее 24 ч | |
| 1—7-й дни заболевания | 4,9±3,2 | 5,0±3,4 | 5,9±3,3 | 4,7±3,1 | 4,4±2,9 |
| 7—21-й дни заболевания | 7,1±3,9* | 8,9±3,7*# | 8,3±3,5*# | 5,7±3,6 | 4,7±3,7 |
| 1—21-й дни заболевания | 11,4±4,1* | 13,8±4,3*# | 14,1±4,0*# | 10,1±3,9* | 9,1±3,4 |

*Примечание.* *$p<0,05$ — различия между группами основной и сравнения достоверны; #$p<0,05$ — различия достоверны по сравнению с группой, в которой лечение цераксоном начато через 24 ч.

***Таблица 3.*** **Распределение выживших больных основной группы и группы сравнения по составляющим индекса Бартел на день выписки из стационара (21—24-й дни заболевания)**

| Отдельные составляющие шкалы Бартел | Градации оценки, баллы | Число больных в каждой градации | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|
| | | основная группа | группа сравнения | |
| Прием пищи | 10/5/0 | 65/12/0 | 25/22/0 | $\chi^2$=12,77, $p$=0,0004, ОШ=4,77, 95% ДИ=1,91—12,1 |
| Прием ванны | 5/0 | 56/21 | 23/24 | $\chi^2$=6,15, $p$=0,013, ОШ=2,78, 95% ДИ=1,22—6,41 |
| Личная гигиена | 5/0 | 54/23 | 18/29 | $\chi^2$=10,87, $p$=0,0009, ОШ=3,78, 95% ДИ=1,65—8,76 |
| Одевание | 10/5/0 | 55/22/0 | 26/21/0 | $\chi^2$=7,71, $p$=0,006, ОШ=3,10, 95% ДИ=1,36—7,11 |
| Пользование туалетом | 10/5/0 | 62/15/0 | 25/22/0 | $\chi^2$=9,15, $p$=0,0025, ОШ=3,64, 95% ДИ=1,51—8,82 |
| Пересаживание с кровати на стул и обратно | 15/10/5/0 | 59/6/12 | 22/8/17 | $\chi^2$=10,2, $p$=0,001, ОШ=3,72, 95% ДИ=1,62—8,78 |
| Ходьба | 15/10/5/0 | 50/16/11 | 15/16/16 | $\chi^2$=10,61, $p$=0,0011, ОШ=3,7, 95% ДИ=1,62—8,55 |
| Подъем по лестнице | 10/5/0 | 43/22/12 | 12/23/12 | $\chi^2$=9,67, $p$=0,0018, ОШ=3,69, 95% ДИ=1,56—8,86 |

***Таблица 4.*** **Функциональный исход у выживших пациентов основной группы и группы сравнения по модифицированной шкале Рэнкина на день выписки из стационара (21—24-й дни заболевания)**

| Градации по шкале | Градации оценки | Основная группа | Группа сравнения | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|
| Нет симптомов | 0 | 0 | 0 | — |
| Нет значительных симптомов, способен выполнять обычные обязанности | 1 | 54 | 17 | $\chi^2$=11,66, $p$=0,0006, ОШ=4,01, 95% ДИ=1,73—9,37 |
| Легкая степень двигательных расстройств | 2 | 11 | 10 | $\chi^2$=0,69, $p$=0,41, ОШ=0,6, 95% ДИ=0,21—1,71 |
| Умеренная степень двигательных расстройств, способен ходить без посторонней помощи | 3 | 7 | 9 | $\chi^2$=1,94, $p$=0,16, ОШ=0,41, 95% ДИ=0,13—1,33 |
| Выраженная степень двигательных расстройств, необходима помощь при ходьбе | 4 | 5 | 10 | $\chi^2$=4,91, $p$=0,027, ОШ=0,25, 95% ДИ=0,07—0,88 |
| Тяжелая степень двигательных расстройств, прикован к постели | 5 | 0 | 0 | — |

функций отмечалось по разделам «личная гигиена», «одевание», «прием пищи», «ходьба», «переход со стула на кровать», «самостоятельное использование туалета» и «подъем по лестнице» (табл. 3), т.е. назначение препарата сопровождалось снижением зависимости от окружающих по данным аспектам повседневной активности.

При изучении функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина также установлены различия между основной группой и группой сравнения. В основной группе было достоверно больше больных, способных полностью выполнять повседневные обязанности или имеющих минимальные нарушения и достоверно меньше больных, полностью зависимых от окружающих (табл. 4).

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало эффективность назначения цитиколина (цераксона) у больных с ишемическим инсультом. Как и в ранее выполненных работах [21, 22], в проведенном исследовании отмечена положитель-

ная связь между временем начала цитопротекторной терапии и степенью уменьшения неврологических симптомов и восстановления функциональной активности. Цитиколин показал эффективность в отношении нормализации ориентации и речевых нарушений, а также восстановления двигательных функций, в частности возможности самостоятельной ходьбы, что является основой для самообслуживания и снижения зависимости от окружающих в повседневной деятельности. Назначение цитиколина сопровождалось положительной динамикой во всех возрастных группах, в то же время препарат был более эффективен у пациентов в возрасте до 70 лет. В настоящем исследовании цитиколин применялся парентерально и внутрь на протяжении всего периода пребывания больных в стационаре, и лучшие функциональные исходы по сравнению с ранее проведенными исследованиями, в которых назначалась аналогичная доза препарата [21], могли быть связаны с внутривенным введением препарата с первых часов инсульта.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В.* Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных действий. Журн неврол и психиат 2007; 107: 6: 4—10.
2. *Lapchak P.A.* Emerging therapies: pleiotropic multi-target drugs to treat stroke victims. Transl Stroke Res 2011; 2: 129—135.
3. *Ginsberg M.D.* Adventures in the Pathophysiology of Brain Ischemia: Penumbra, Gene Expression, Neuroprotection: The 2002 Thomas Willis Lecture. Stroke 2003; 34: 214—223.
4. *Гусев Е.И., Бойко А.Н., Бараташвили В.Л., Камчатнов П.Р., Мартынов М.Ю., Плавунов Н.Ф., Сидоров А.М., Шамалов Н.А., Скворцова В.И.* Результаты применения цитиколина (цераксона) у больных с острым церебральным инсультом. Медицина критических состояний 2010; 2: 42—47.
5. *Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein B.E., Schabitz W.R.* Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke. Stroke 2006; 37: 1129—1136.
6. *Mangoni A.A., Jackson S.H.* Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 1: 6—14.
7. *Trifirò G., Spina E.* Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. Curr Drug Metab 2011; 12: 4: 542—549.
8. *Bao X., Mills P.J., Rana B.K., Dimsdale J.E., Schork N.J., Smith D.W., Rao F., Milic M., O'Connor D.T., Ziegler M.G.* Interactive effects of common β2-adrenoceptor haplotypes and age on susceptibility to hypertension and receptor function. Hypertension 2005; 46: 301—307.
9. *Møller M., Jakobsen S., Gjedde A.* Parametric and regional maps of free serotonin 5HT1A receptor sites in human brain as function of age in healthy humans. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 1707—1714.
10. *Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Larsen E.C., Chen X., Sun D., Tsao F.H.* CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting phospholipase $A_2$ and CTP: phosphocholine cytidylyltransferase after stroke. JBC 2005; 281: 10: 6718—6725.
11. *Farooqui A., Horrocks L., Farooqui T.* Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders. Chem Phys Lipids 2000; 106: 1—29.
12. *Li Z., Vance D.E.* Phosphatidylcholine and choline homeostasis. J Lipid Res 2008; 49: 1187—1194.
13. *Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A., Sánchez V., Fernández-Tomé P., Leza J.C., Lorenzo P., Secades J.J., Lozano R., Dávalos A., Castillo J., Lizasoain I.* Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis 2005; 18: 336—345.
14. *Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H.* Effects of cytidine-5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain. Arch Int Pharmacodyn Ther 1979; 239: 52—61.
15. *Alonso de Leciñana M., Gutiérrez M., Roda J.M., Carceller F., Díez-Tejedor E.* Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. J Neurol Sci 2006; 247: 121—129.
16. *Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M., Morales J.R., Ortego F., Sobrino T., Castillo J., Moro M.A., Lizosoain I.* A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. Neurobiol Dis 2007; 26: 105—111.
17. *Alvarez-Sabín J., Román G.C.* Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. Stroke 2011; 42: Suppl: 40—43.
18. *Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J., Paul R.H., Gordon N., Sweet L.* Long-term citicoline (Cytidine Diphosphate Choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes. Cerebrovasc Dis 2003; 16: 199—204.
19. *Одинак М.М., Вознюк И.А.* Роль экзогенного холина в защите и восстановлении мозгового вещества при инсульте. Качество жизни. Медицина 2007; 4: 21: 1—7.
20. *Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C., Gammans R.E., Sabounjian L.A.* A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. Neurology 1997; 49: 671—678.
21. *Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R.* Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002; 33: 12: 2850—2857.
22. *Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F., Pullicino P., Lefkowitz D.M., Sabounjian L., Harnett K., Schwiderski U., Gammas R.* Effect of citicholine on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicholine 010 investigators. Ann Neurol 2000; 48: 5: 713—722.
23. *Kuo M.F., Grosch J., Fregni F., Paulus W., Nitsche M.* Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. J Neuroscience 2007; 27: 52: 14442—14447.
24. *Meintzschel F., Ziemann U.* Modification of practice-dependent plasticity in human motor cortex by neuromodulators. Cerebral Cortex 2006; 16: 1106—1115.
25. *Silveri M.M., Dikan J., Ross A.J., Jensen J.E., Kamiya T., Kawada Y., Renshaw P.F., Yurgelun-Todd D.A.* Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. NMR Biomed 2008; 21: 1066—1075.
26. *Rema V., Bali K.K., Ramachandra R., Chugh M., Darokhan Z., Chaudhary R.* Cytidine-5-diphosphocholine supplement early in life induces stable increase in dendritic complexity of neurons in the somatosensory cortex of adult rats. Neuroscience 2008; 155: 2: 556—564.
27. *Bramanti V., Bronzi D., Tomassoni D., Li Volti G., Cannavò G., Raciti G., Napoli M., Vanella A., Campisi A., Ientile R., Avola R.* Effect of choline-containing phospholipids on transglutaminase activity in primary astroglial cell cultures. Clin Exp Hypertens 2008; 30: 8:798—807.
28. *Grachev I.D., Apkarian A.V.* Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo $^1$H-MRS study of young versus middle-aged subjects. J Neurochem 2001; 76: 582—593.
29. *Haga K., Khor Y., Farrall A., Wardlaw J.M.* A systematic review of brain metabolite changes, measured with $^1$H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging. Neurobiol Aging 2009; 30: 353—363.
30. *Castellanos M., Sobrino T., Castillo J.* Evolving paradigms for neuroprotection: molecular identification of ischemic penumbra. Cerebrovasc Dis 2006; 21: 2: 71—79.
31. *Quinn T.J., Langhorne P., Stott D.J.* Barthel index for stroke trials: development, properties, and application. Stroke 2011; 42: 1146—1151.