

Долгосрочная терапия цитиколином может привести к уменьшению выраженности постинсультных сосудистых когнитивных нарушений*

Введение

Когнитивные нарушения – частые осложнения инсульта, способные ухудшать функциональное восстановление пациентов. Ишемический инсульт является значительным фактором риска развития сосудистых когнитивных расстройств и сосудистой деменции. Спустя 6 мес после перенесенного инсульта у 44–74% пациентов в той или иной степени выявляются когнитивные нарушения. У перенесших инсульт пациентов с когнитивными расстройствами в отсутствие деменции повышается риск развития сосудистой деменции и иных вариантов деменции в течение последующих 5 лет. Более того, по данным последних патоморфологических исследований, инсульт (как с выраженными клиническими проявлениями, так и при отсутствии таковых) является одним из наиболее важных факторов развития деменции у пожилых людей. Инсульт сам по себе может приводить к развитию деменции, а также может способствовать проявлению начинающегося дементного процесса. Таким образом, учитывая роль инсульта в развитии различных вариантов деменции, крайне важными подходами в ее профилактике являются эффективная первичная профилактика инсульта и оптимальная терапия в его остром периоде, включая мероприятия с возможным нейропротективным эффектом, а также меры, направленные на повышение нейропластичности после перенесенного инсульта.

Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин, или цитидина дифосфат холин) является сложным нуклеотидом, состоящим из рибозы, пирофосфата, цитозина и важного нутриента холина. Цитиколин играет важную роль в синтезе фосфатидилхолина, входящего в состав мембран нейронов, и микросомальных фосфолипидов. В экспериментальных условиях было продемонстрировано нейропротективное действие цитиколина, осуществлявшееся путем активации биосинтеза мембран нейронов, усиления метаболизма в головном мозге и повышения уровней норадреналина и

дофамина. Более того, на экспериментальной модели инсульта было показано, что цитиколин повышает нейропластичность и стимулирует восстановление нейронов в восстановительном периоде инсульта.

Применение цитиколина широко изучалось в клинических исследованиях у пациентов, перенесших инсульт; при этом были продемонстрированы преимущества его краткосрочного применения в остром периоде ишемического инсульта. A. Davalos et al. в четырех проспективных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях оценили применение цитиколина в форме для перорального приема в течение первых 24 ч и на протяжении 6 нед более чем у 1500 пациентов с ишемическим инсультом (имевших счет ≥ 8 баллов по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США). К 12-й неделе у 25% пациентов в группе цитиколина отмечался регресс неврологического дефицита по сравнению с 20% в группе плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,3; $p < 0,01$). Наилучшие результаты достигались при дозе цитиколина 2000 мг/сут (в 28% случаев) (ОШ 1,4; $p < 0,01$). Цитиколин является безопасным лекарственным препаратом – значимых различий с плацебо по частоте развития нежелательных явлений либо прекращения лечения не отмечалось.

Продолжительность исследований по применению цитиколина в остром периоде ишемического инсульта не превышала 6 нед; данные относительно более длительной терапии ограничены. Исследование, проведенное в Южной Корее Н.Ж. Cho и Y.J. Kim с участием 4191 пациента с острым периодом ишемического инсульта, которым была назначена терапия цитиколином, подтвердило безопасность применения этого лекарственного препарата, а также показало улучшение состояния пациентов, находящихся на этой терапии более 12 нед, по сравнению с 6-недельным курсом терапии.

Применение цитиколина исследовалось также у пациентов с когнитивными нарушениями. M. Fioravanti и M. Yanagi провели метаанализ двенадцати рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований применения цитиколина в дозе 600–1000 мг/сут в течение 4–12 нед с участием более 1000 пациентов. Результаты показали умеренное улучшение памяти и уменьшение поведенческих нарушений при большей степени до-

* Реферат подготовлен аспирантом V неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН Ю.А. Селивёрстовым по материалам: Alvarez-Sabín J., Ortega G., Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // *Cerebrovasc. Dis.* 2013. V. 35. P. 146–154.

казательности преимуществ терапии на основании общей субъективной оценки изменений; в то же время полученные результаты имеют ограниченное значение в связи с небольшой продолжительностью клинических исследований.

Обозреваемое исследование было разработано с целью оценки безопасности долгосрочной 12-месячной терапии цитиколином и его возможной эффективности в отношении исходов инсульта, в частности когнитивных функций, у пациентов с впервые развившимся ишемическим инсультом. Это предварительное исследование рассматривается как основа для разработки и проведения дальнейшего клинического исследования, оценивающего потенциальную эффективность цитиколина в предупреждении развития когнитивных нарушений.

Материал и методы

В проведенном открытом исследовании в параллельных группах все пациенты были рандомизированы через 6 мес после впервые развившегося инсульта либо в группу цитиколина ($n = 172$, применение в дозе 1 г/сут в течение 12 мес), либо в группу контроля, не получающую терапии цитиколином ($n = 175$). Из группы контроля 156 пациентов завершили 6-месячное исследование и 92 пациента – 12-месячное исследование. Из группы цитиколина 154 пациента завершили 6-месячное исследование и 107 пациентов – 12-месячное исследование. В обеих группах проводилось сходное лечение острого нарушения мозгового кровообращения в условиях стационара одной и той же группой неврологов, специализирующихся на лечении острых нарушений мозгового кровообращения, а также обеспечивался сопоставимый уход в течение периода наблюдения с проведением нейропсихологического обследования и исследования когнитивных функций. Критериями включения были: впервые развившийся ишемический инсульт с наличием клинической симптоматики; возраст >18 лет; устойчивый неврологический дефицит (>60 мин); выявленные при КТ и/или МРТ признаки, подтверждающие диагноз инсульта. Критериями исключения были: кома; выявленные при КТ или МРТ множественные инфаркты головного мозга различных локализаций; тяжелая афазия, препятствующая проведению нейропсихологического исследования; любой вариант деменции в анамнезе; рак или активный опухолевый процесс в анамнезе; неврологические или нейропсихологические проявления системных заболеваний; предшествующие психопатологические расстройства, способные повлиять на когнитивные функции; аномалии развития нервной системы.

Все пациенты были госпитализированы в отделение острых нарушений мозгового кровообращения больницы Vall d'Hebron. Исходное обследование включало сбор анамнеза, физикальное обследование, биохимический анализ крови, общий анализ крови, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое доплеровское исследование сосудов шеи и интракраниальных сосудов,

КТ головного мозга без контрастного усиления. Тяжесть неврологического дефицита определялась по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Локализация инсульта классифицировалась с использованием критериев OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project – Оксфордширский проект по изучению инсульта), а клинический вариант – в соответствии с критериями TOAST.

Детально документировался анамнез, включая возраст, пол, уровень образования (в годах обучения), наличие сосудистых факторов риска (курение табака, алкоголизм, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия), ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий, заболевания периферических сосудов. Для определения этиологии инсульта выполнялись коагулограмма, иммунологические исследования, эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ и ангиография.

Нейропсихологическое исследование

Батарея нейропсихологических исследований включала тест Струпа, тесты построения альтернирующего пути А и В, тест на сопоставление символов и цифр (устная версия), тест с сопоставлением пазов и штифтов на перфорированной панели (Grooved Pegboard) (доминантная и недоминантная руки), тест на слухоречевое заучивание, оценка пространственной ориентации линий, контролируемый устный тест на словесную ассоциацию, тест на беглость речи (категория “животные”), бостонский тест на называние предметов, тест на повторение псевдослов и предложений, тест символов, три теста из шкалы памяти Векслера в третьей редакции (тест на психический контроль, тест на воспроизведение последовательности цифр в прямом и обратном порядке и тест на воспроизведение геометрических фигур I и II), а также тест ориентировки во времени Бентона.

На группе из 250 здоровых человек исследователи получили нормативные показатели для изучаемой популяции, что использовалось также для поправки, при необходимости, когнитивных переменных на демографические характеристики (возраст, образование или пол). Все полученные измерения были сконвертированы в Т-показатель (нормализованный балл, имеющий среднее значение 50 и стандартное отклонение ± 10). Значение Т-показателя ниже 40 свидетельствовало о нарушении той или иной когнитивной функции. Каждый показатель выражался в виде среднего Т-показателей, полученных при проведении различных тестов. Оценка когнитивных функций адаптировалась к особенностям пациента, включая случаи с афазией и парезом доминантной руки. Во всех случаях тесты проводились на предпочитаемом пациентом языке и с доминантной рукой.

Результаты тестов были сгруппированы для получения показателей:

- внимания и исполнительных функций: тест Струпа на словесно-цветовую интерференцию, тест на сопоставление

символов и цифр, тест построения альтернирующего пути, тест на психический контроль, тест на воспроизведение последовательности цифр в прямом и обратном порядке;

- памяти: тест на слухоречевое заучивание, а также тест на воспроизведение геометрических фигур (из шкалы памяти Векслера);
- речи: бостонский тест на название предметов, тест на беглость речи (категория “животные”), контролируемый устный тест на словесную ассоциацию, тест на повторение псевдослов и предложений, а также тест символов;
- пространственного восприятия: оценка пространственной ориентации линий;
- скорости двигательных реакций: тест с сопоставлением пазов и штифтов на перфорированной панели для доминантной и недоминантной рук;
- ориентировки во времени: тест ориентировки во времени Бентона.

С целью избежать искажения результатов вербальных тестов на исследование памяти вследствие афазии или результатов тестов на оценку внимания, исполнительных функций или скорости двигательных реакций вследствие пареза исследователями применялись специальные нейропсихологические протоколы, рассчитанные на наличие остаточного речевого или сенсомоторного дефицита. Аналогичным образом при оценке результатов избегалась возможность неверной интерпретации дефицита памяти в случаях, когда пациенты повторяли вслух список слов и ошибки в произношении возникают не из-за проблем с памятью, но из-за речевых нарушений, т.е. искажений, конфабуляций или проблем с восприятием речи, словарным запасом или воспроизведением слов. Использование нормализованной шкалы обосновывалось авторами, главным образом, необходимостью вычисления средних величин при использовании результатов нескольких тестов в составе того или иного интегративного показателя. Исследователями оценивалось также состояние основной когнитивной функции, задействованной при выполнении каждого из тестов, и ее влияние на повседневную активность.

Нейропсихологическое исследование проводилось трижды (через 1 и 6 мес, а также спустя 1 год после перенесенного инсульта) двумя нейрофизиологами слепым методом. Повторные визиты для обследования каждого пациента проводились тем же нейрофизиологом с тем же порядком тестов и в то же время дня. Для оценки клинических исходов через 6 и 12 мес использовалась модифицированная шкала Рэнкина (мШР).

Схема применения препарата

Все пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, уровню образования (количество лет обучения) и клиническому типу инсульта либо в группу цитиколина (1 г/сут, перорально в течение 12 мес), либо в группу контроля (без цитиколина). Необходимые меры по вторичной

профилактике инсульта применялись у всех участников исследования. При наличии показаний проводилась нейро-реабилитационная терапия в соответствии с протоколами отделения острых нарушений мозгового кровообращения больницы Vall d'Hebron. В процессе наблюдения ни один пациент не получал препараты, которые могли бы повлиять на когнитивные функции или психомоторные реакции.

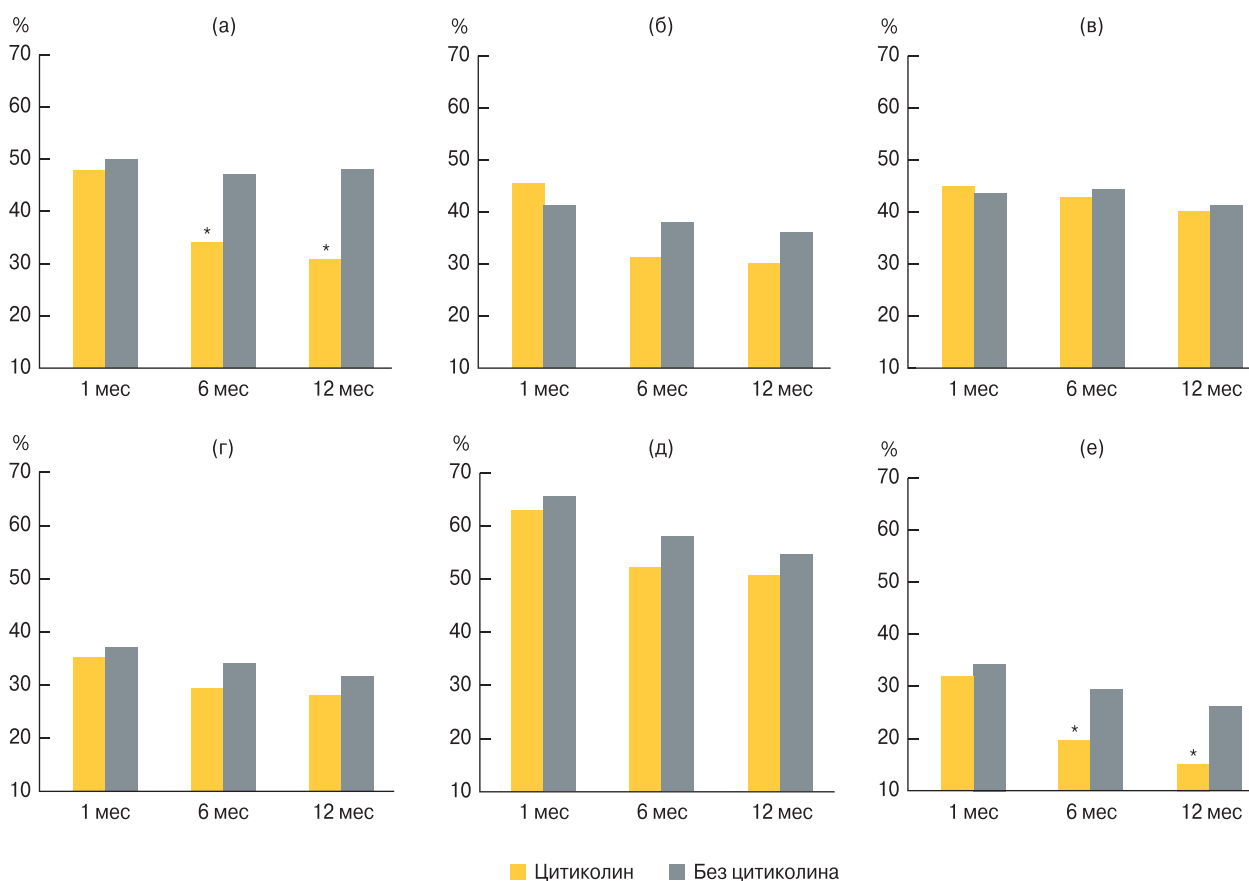
Статистический анализ

Описательная статистика и анализ частот проводились с использованием статистического пакета SPSS, версии 15.0 для Windows. Статистическая значимость межгрупповых различий (группа цитиколина и группа контроля) оценивалась с использованием критерия χ^2 Пирсона для дискретных переменных и t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных. Для определения связи между терапией цитиколином и выраженностью когнитивных нарушений через 6 и 12 мес после перенесенного инсульта использовались модели логистической регрессии. Они были скорректированы по возрасту, полу, уровню образования, исходному баллу по шкале NIHSS, наличию сахарного диабета, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и иных сосудистых факторов риска. Значение $p < 0,05$ расценивалось как статистически значимое.

Результаты исследования

Всего в исследование было включено 347 пациентов с впервые развившимся ишемическим инсультом, которые соответствовали критериям включения. Средний возраст составил $67,2 \pm 11,3$ года (варьировал от 19 до 91 года); 186 пациентов (53,6%) были мужского пола и 161 (46,4%) – женского. Средняя продолжительность образования составила $5,7 \pm 3,97$ года (варьировала от 0 до 21 года). С 6-й недели по 6-й месяц 172 пациента продолжали терапию цитиколином (1 г/сут), а оставшиеся 175 пациентов прекратили ее и составили группу контроля. У 157 пациентов (45,2%) инсульт локализовался в правом полушарии, а у 190 пациентов – в левом; значимых различий в сравниваемых группах не наблюдалось. Так, в группе контроля инсульт локализовался у 75 пациентов (43,6%) в правом полушарии большого мозга и у 97 пациентов (56,4%) – в левом; в группе цитиколина в правом полушарии большого мозга инсульт локализовался у 82 пациентов (46,9%), в левом – у 93 пациентов (53,1%). В обеих группах также наблюдалась схожая выраженность нарушений высших корковых функций без статистически значимых различий. Соотношение факторов риска также не различалось в группе контроля и группе цитиколина.

Шестимесячный протокол исследования завершили 310 субъектов (89,3% от общего количества). Не было выявлено значимых различий в распределении субъектов между группами исследования (154 в группе цитиколина (89,5%) и 156 в группе контроля (89,1%), $p = 0,906$). Из 37 пациентов, не завершивших исследование (18 (10,5%)



Когнитивные нарушения при обследовании через 1, 6 и 12 мес от начала исследования в группе цитиколина и контрольной группе. а – внимание, исполнительные функции; б – речь; в – память; г – пространственное восприятие; д – скорость моторных реакций; е – ориентация во времени. * $p < 0,05$.

из группы цитиколина и 19 (10,9%) из группы контроля, $p = 0,906$), 30 (8,6%) умерло (14 (8,1%) в группе цитиколина и 16 (9,1%) в группе контроля, $p = 0,74$), 6 (1,7%) выбыли в связи с несоблюдением режима наблюдения в течение исследования и 1 (0,3%) – в связи с несоответствующим режимом терапии. Только у 4 пациентов (2,3%) были выявлены незначительные нежелательные явления, связанные с приемом цитиколина; у 14 пациентов (4%) развился повторный инсульт и у 32 (9,2%) – новое сосудистое осложнение. При этом не было выявлено значимых различий между исследуемыми группами по смертности и количеству случаев развития повторного инсульта (7 (4,1%) в сравнении с 7 (4,0%), $p = 0,974$), а также по развитию новых сосудистых осложнений (15 (8,7%) в сравнении с 17 (9,7%), $p = 0,749$). Через 6 мес от начала исследования не было выявлено различий в уровне развития положительных исходов (мШР ≤ 2) (50,6% в группе цитиколина в сравнении с 44,2% в группе контроля; $p = 0,258$).

Из 199 пациентов (57,3% от общей выборки), которым проводилось исследование через 12 мес, 107 (62,2%) продолжали лечение цитиколином и 92 (52,6%) были в группе контроля ($p = 0,07$). 38 (10,9%) умерли (17 (9,9%) в группе лечения цитиколином в сравнении с 21 (12%) в группе кон-

троля, $p = 0,528$). В течение периода наблюдения у 22 пациентов (6,3%) произошел повторный инсульт и у 49 (14,1%) развилось новое сосудистое событие без различий между группами лечения цитиколином и группой контроля в отношении смертности и повторного инсульта (12 (7%) в сравнении с 10 (5,7%), $p = 0,629$) и новых сосудистых событий (23 (13,4%) в сравнении с 26 (14,9%), $p = 0,691$). Не было выявлено различий в исходах (мШР ≤ 2) через 12 мес (57,3% в группе цитиколина в сравнении с 48,7% в группе контроля, $p = 0,186$).

В таблице приведены данные по выраженности когнитивных нарушений (по различным нейропсихологическим функциям) через 1, 6 и 12 мес от начала исследования в зависимости от получаемого лечения у субъектов, завершивших исследование. Отмечается схожий паттерн когнитивных нарушений в группе цитиколина и группе контроля при исходном (1 мес) исследовании. В то же время в группе цитиколина было отмечено уменьшение выраженности когнитивных нарушений за период наблюдения с достижением статистически значимых изменений в отношении сферы внимания и исполнительных функций (через 6 мес ($p = 0,019$) и 12 мес ($p = 0,014$)) и ориентировки во времени (через 6 мес ($p = 0,042$) и 12 мес ($p = 0,05$)). На рисунке про-

Когнитивные нарушения (в %) при обследовании через 1, 6 и 12 мес от начала исследования в обеих группах

Нейropsychологические функции	Через 1 мес (n = 347)		Через 6 мес (n = 310)		Через 12 мес (n = 199)	
	группа цитиколина	группа контроля	группа цитиколина	группа контроля	группа цитиколина	группа контроля
Внимание, исполнительные функции	47,7	49,7	33,8 ¹	46,8 ¹	30,8 ³	47,8 ³
Речь	45,3	41,1	31,2	37,8	29,9	35,9
Память	44,8	43,4	42,9	44,2	40,2	41,3
Пространственное восприятие	34,9	37,1	29,2	34,0	28,0	31,5
Скорость двигательных реакций	62,8	65,1	51,9	57,7	50,5	54,3
Ориентировка во времени	34,3	32,0	19,5 ²	29,5 ²	15,0 ⁴	26,1 ⁴

¹ p = 0,019; ² p = 0,042; ³ p = 0,014; ⁴ p = 0,05; различия по остальным нарушениям статистически незначимы.

демонстрированы изменения в выраженности когнитивных нарушений в обеих группах исследования по различным нейропсихологическим функциям.

Модели логистической регрессии, скорректированные по факторам риска и тяжести инсульта, показали, что в группе цитиколина наблюдались статистически значимо лучшие исходы в отношении внимания и исполнительных функций через 6 мес (ОШ 1,721; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,065–2,781; p = 0,027) и 12 мес с начала наблюдения (ОШ 2,379; 95% ДИ 1,269–4,462; p = 0,007). В группе цитиколина также были выявлены более высокие результаты относительно ориентировки во времени через 6 мес (ОШ 1,780; 95% ДИ 1,020–3,104; p = 0,042) и 12 мес с начала наблюдения (ОШ 2,155; 95% ДИ 1,017–4,566; p = 0,045). В отношении других показателей не было выявлено статистически значимых различий между группами исследования.

Обсуждение результатов

Обозреваемое исследование является первым, результаты которого показывают, что терапия цитиколином в течение 12 мес после развившегося ишемического инсульта безопасна и эффективна в предотвращении развития постинсультных когнитивных нарушений.

Ишемический инсульт в зависимости от своих локализации (например, поражение таламуса) и тяжести в сочетании с иными возможными нейрпатологическими изменениями может как не приводить к развитию когнитивных нарушений, так и повышать до 4 раз риск развития постинсультной сосудистой деменции. По данным литературы, в целом однократный ишемический инсульт удваивает риск развития деменции, который со временем возрастает. Более того, в Балтиморском долгосрочном исследовании старения была выявлена зависимость между количеством инфарктов и развитием деменции; риск сохраняется после коррективов относительно сосудистых факторов риска, но может быть выше у лиц-носителей аллеля АРОЕε4.

Согласно данным различных исследований, в дополнение к двигательным и чувствительным нарушениям вследствие инсульта практически у половины выживших разви-

ваются когнитивные нарушения. Эти расстройства могут быть более важными факторами с точки зрения функциональных исходов инсульта, чем физическая инвалидность.

В различных исследованиях постинсультных сосудистых когнитивных нарушений применялись многообразные комплексы тестов, однако стандартной общепринятой схемы исследования когнитивных функций в настоящее время не существует. Применение различных тестов и пороговых значений может объяснять отмечаемые различия в сообщениях о частоте и тяжести когнитивных нарушений.

В обозреваемом исследовании авторы рандомизировали пациентов по полу, возрасту, уровню образования, локализации и этиологии инсульта, подразумевая, что все эти факторы играют важную роль в формировании риска развития постинсультных когнитивных нарушений. Принимая во внимание, что количество и локализация инфарктов также влияют на выраженность когнитивных расстройств, исследователи исключили пациентов с множественными повторными инсультами и пациентов с более чем одним бессимптомным инсультом, выявленным по результатам КТ- или МРТ-исследования головного мозга. Доля пациентов, страдающих сахарным диабетом, была одинакова в обеих исследуемых группах. Данное обстоятельство является важным, так как пациенты с сахарным диабетом имеют вдвое больший риск развития когнитивных нарушений по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием.

Согласно результатам обозреваемого исследования, терапия цитиколином привела к статистически значимому улучшению в показателях ориентировки во времени, внимания и исполнительных функций. Как и в предыдущих исследованиях с периодом наблюдения в 1 год, оказалось, что исполнительные функции страдали в значительно большей степени и их улучшение у пациентов, получавших терапию цитиколином, было наиболее заметно. Это особенно важно, так как данные функции опосредуют более эффективные и точные реакции в соответствии с когнитивными потребностями в повседневной жизни. Восстановление как исполнительных функций, так и функции внимания позволяет

более эффективно проводить когнитивную реабилитацию у пациентов с инсультом, так как некоторые техники основаны на вовлечении исполнительных функций. Более того, по данным оценки по мШР, в группе терапии цитиколином наблюдалась тенденция к более высоким функциональным показателям через 6 и 12 мес от начала исследования, хотя различия не являются статистически значимыми.

Цитиколин проявляет активность на нескольких уровнях ишемического каскада в остром периоде ишемического инсульта, включая повышение уровня фосфатидилхолина и сфингомиелина, снижение уровня глутамата, ингибирование высвобождения свободных жирных кислот.

Обозреваемое исследование имеет ряд ограничений. Так, исследователи определяли исходные когнитивные функции пациентов на основании информации, предостав-

ленной родственниками; ими также исключались пациенты с наличием предшествующих когнитивных нарушений, несмотря на то, что когнитивный статус до инсульта не является основным фактором, определяющим влияние инсульта на риск развития постинсультной деменции. Еще одним ограничением явилось отсутствие оценки субъектов исследования с помощью шкалы депрессии.

Таким образом, результаты рассматриваемого исследования показали, что терапия цитиколином в течение 12 мес после перенесенного ишемического инсульта является безопасной альтернативой с важными преимуществами в коррекции постинсультных когнитивных нарушений и предотвращении ухудшения когнитивного статуса. Необходимы более крупные клинические исследования для подтверждения преимуществ применения цитиколина. ●



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал**

“Атмосфера. Новости кардиологии”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб. Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51