

Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка

М.А. Пирадов, Д.В. Сергеев, М.В. Кротенкова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Передовые методы нейровизуализации позволяют определить мозговой кровоток в остром периоде ишемического инсульта и оценить гетерогенность ишемизированной области головного мозга. Важным аспектом лечения острого ишемического инсульта является применение нейропротекторных препаратов, основной точкой приложения которых является потенциально жизнеспособная ткань. В открытом проспективном исследовании изучено 50 пациентов (средний возраст 60,9 лет) с острым полушарным ишемическим инсультом в первые сутки от начала заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы по 25 чел. в каждой и получали только стандартное лечение (группа контроля) или стандартное лечение + Цераксон 1 г 2 раза в сутки в/в в течение 10 дней (группа Цераксона). Неврологический дефицит оценивался с помощью шкалы NIHSS, наличие зоны ишемии подтверждалось на диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ МРТ), для измерения мозгового кровотока использовалась перфузионная КТ. Через 10 дней лечения у пациентов в обеих группах отмечалось значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита, но без различий между группами (9,4 балла в группе контроля и 8,4 балла в группе Цераксона, $p=0,87$). При исходной перфузионной КТ у всех пациентов отмечалась зона снижения мозгового кровотока в пораженном полушарии. У 75% пациентов в группе контроля и у 69% пациентов в группе Цераксона при сопоставлении перфузионной КТ и ДВ МРТ были выявлены участки потенциально жизнеспособной ткани («пенумбра»). Значения перфузионных параметров в группе Цераксона и группе контроля до начала терапии в «ядре» инфаркта и в «пенумбре» не различались. Через 10 дней лечения различий между группами в «ядре» инфаркта выявлено не было, тогда как в зоне «пенумбры» после лечения Цераксоном отмечалось увеличение показателя CBF ($p=0,013$), что отражает увеличение мозгового кровотока. При этом значение CBF в зоне «пенумбры» не отличалось от такового в интактном полушарии. Таким образом, лечение Цераксоном в течение первых 10 суток после начала ишемического инсульта приводит к восстановлению церебрального кровотока в зоне обратимых ишемических изменений («пенумбра»).

Ключевые слова: ишемический инсульт, церебральная перфузия, перфузионная КТ, цитиколин, нейропротекция

Введение

Поиск эффективных методов лечения ишемического инсульта является одной из наиболее актуальных задач развития современной ангионеврологии [1]. Несмотря на все более широкое распространение такого высокоэффективного метода лечения, как системная тромболитическая терапия, ее проведение требует ряда жестких и не всегда выполнимых условий, и основным подходом к лечению ишемического инсульта остается нейропротекция. Лечение нейропротекторными препаратами является значительно более доступным, однако главной проблемой остается фактическое отсутствие серьезных доказательств их эффективности. Так, количество веществ, обладающих нейропротективным действием в эксперименте, превышает тысячу [8], к применению у человека разрешено несколько десятков таких препаратов [12], и лишь единицы из них продемонстрировали эффективность в крупных контролируемых исследованиях. К таковым относится цитиколин (Цераксон), эффективность которого была подтверждена в результате метаанализа данных восьми крупных контролируемых многоцентровых клинических исследований с участием около 2000 пациентов [16].

В настоящее время появилась возможность оценить ключевой фактор, определяющий выраженность ишеми-

ческого повреждения ткани мозга — мозговой кровоток, для измерения которого используется доступный, минимально инвазивный метод — перфузионная компьютерная томография (ПКТ) [2, 11]. Эта новая методика нейровизуализации основывается на многократном сканировании одних и тех же срезов ткани мозга по мере прохождения через их сосудистую сеть йодсодержащего контрастного вещества. При помощи ПКТ можно оценить такие параметры мозгового кровотока, как церебральный объем крови (*cerebral blood volume, CBV*), т. е. общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани (мл/100 г); церебральный кровоток (*cerebral blood flow, CBF*), скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени (мл/100 г × мин), среднее время прохождения (*mean transit time, MTT*) — среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани (сек). Данные, получаемые при ПКТ, представляют собой карты этих параметров мозгового кровотока, нанесенные на соответствующий аксиальный срез КТ, что позволяет рассчитать их в выбранных участках мозга.

Использование методов оценки мозгового кровотока при остром инсульте нацелено в первую очередь на определение того, имеется ли в подвергшемся ишемии участке головного мозга потенциально жизнеспособная ткань (пенумбра), которая и является точкой приложения терапевтических воздействий, в первую очередь — применения

нейропротекторных препаратов. Простота проведения ПКТ и возможность получения количественных характеристик церебральной перфузии позволяют изучить мозговой кровоток в динамике заболевания и оценить влияние на него нейропротекторных препаратов (Цераксона), что и стало целью данного исследования.

Материал и методы исследования

В открытое проспективное исследование было включено 50 пациентов (19 женщин и 31 мужчина в возрасте от 33 до 74 лет, средний возраст 60,9 лет), находившихся на лечении в ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. Основными критериями для участия в исследовании были: наличие у пациента впервые развившегося полушарного ишемического инсульта в течение 24 часов от начала заболевания, подтвержденного при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии головного мозга, возраст от 18 до 80 лет и степень неврологического дефицита 5 баллов по Шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) [1], а также отсутствие противопоказаний к МРТ-исследованию и КТ-исследованию с контрастным веществом. Всем пациентам проводились детальные клинические и инструментальные обследования, которые включали в себя оценку неврологического статуса на 1-е и 10-е сутки от начала заболевания, физикальное обследование, исследование системы гемостаза, ЭКГ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, транскраниальное дуплексное сканирование, УЗИ сердца, что позволяло определить патогенетический подтип инсульта. Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы (по 25 чел. в каждой) и получали стандартное патогенетическое лечение (антиагреганты и препараты гидроксипропилкрахмала с целью гемодилюции), а также терапию в соответствии с сопутствующими заболеваниями и, при отсутствии противопоказаний, лечебную физкультуру. Пациенты одной из групп также получали Цераксон в виде медленной внутривенной инъекции или инфузии в 0,9% растворе натрия хлорида в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Пациенты второй группы (группа контроля) не получали каких-либо нейропротекторов или антиоксидантов, традиционно применяемых при остром инсульте. ДВ МРТ головного мозга выполнялась в течение 1 суток от начала заболевания (при поступлении пациента в стационар), и по ее результатам определялась локализация и исходный размер зоны ишемического повреждения. ПКТ проводилась на 1-е и 10-е сутки от начала инсульта (т.е. до и после курса лечения Цераксом).

Технические аспекты исследования

В исследовании использовался протокол ПКТ при первом прохождении контрастного вещества (КВ), заключающийся в динамическом сканировании (вращение рентгеновской трубки без перемещения стола томографа) исследуемых областей со скоростью 1 срез в секунду через 5 с после начала внутривенного введения йодсодержащего КВ (объем — 40 мл, скорость введения — 5 мл/с). Сканирование проводилось на уровне ишемического очага, определенного с помощью предварительно выполненного ДВ МРТ-исследования. Результатом сканирования являлись 180 КТ-изображений в аксиальной плоскости, соответствующих 4-м срезам мозговой ткани толщиной 0,5 см, которые отражали прохождение КВ по микроциркуляторному руслу в течение 45 с. Для оценки параметров церебральной перфузии рассчитывались артери-

альная и венозная функции (проекция артерии и вены определялись автоматическим методом), с помощью деконволюционного метода формировались графики «время—плотность», на основании которых строились карты перфузионных параметров. Значения перфузионных параметров оценивались в областях интереса в форме окружности диаметром 10 мм. Значения площади очагов рассчитывались и анализировались для среза с максимальным размером зоны измененных перфузионных параметров и соответствующего среза ДВ МРТ. ПКТ-исследование выполнялось с помощью 16-срезового мультиспирального компьютерного томографа Philips Brilliance 16P (компания Royal Philips Electronics, Голландия) и автоматического инжектора KB CT 9000 ADV (компания Mallinckrodt, США). Для обработки данных ПКТ использовалась программа из пакета Extended Brilliance Workspace (компания Royal Philips Electronics, Голландия). МРТ-исследование проводилось с помощью томографов Magnetom Symphony 1,5 Т и Magnetom Avanto 1,5 Т (компания Siemens AG, Германия). Статистический анализ проводился с использованием методов оценки непараметрических данных; применялась программа Statistica версии 6.0 (компания StatSoft Inc., США, 2001).

Исследуемый препарат

Цитиколин (Цераксон) представляет собой эндогенное соединение, которое было впервые обнаружено в 1956 г. при изучении биосинтеза фосфатидилхолина — ключевого фосфолипида клеточных мембран [9]. В настоящее время идет активное изучение цитиколина в качестве препарата, оказывающего нейропротективное действие как при острой, так и при хронической ишемии головного мозга [15]. Нейропротективный эффект цитиколина осуществляется за счет улучшения синтеза фосфатидилхолина в ишемизированной ткани [4], благодаря чему препарат стабилизирует клеточные мембраны и способствует их восстановлению, улучшает синтез нуклеиновых кислот, белков, ацетилхолина и др. нейротрансмиттеров, снижает образование свободных радикалов, ингибирует выброс свободных жирных кислот, а также обладает антиапоптотическим эффектом [17]. Таким образом, цитиколин способен одновременно ингибировать несколько элементов ишемического каскада, обеспечивая защиту нейронов как от ранних, так и от отсроченных механизмов ишемического повреждения, а также способствует восстановлению благодаря стимуляции формирования синапсов и повышению нейропластичности [13]. В исследованиях у животных было показано, что цитиколин способствует уменьшению выраженности неврологического дефицита при церебральной ишемии [14]; кроме того, благоприятные результаты были получены при комбинированном применении системной тромболитической терапии и цитиколина [10]. Безопасность цитиколина у человека была подтверждена во множестве исследований с участием в общей сложности более 11 000 здоровых добровольцев и пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, черепно-мозговой травмой, когнитивными нарушениями различной природы и болезнью Паркинсона [17]. Эффективность препарата была установлена по данным метаанализа восьми рандомизированных исследований цитиколина с участием 1963 пациентов: показано, что применение цитиколина приводит к снижению смертности и инвалидизации при долгосрочной оценке на 10–12% [16]. В настоящее время проводится обработка результатов очередного многоцентрового исследования цитиколина 3-й фазы у пациентов с острым ишемическим инсультом [7]. Установлено, что наиболее эффективным является

применение препарата в дозе 1 г 2 раза в сутки. Поэтому именно такая доза была выбрана для использования в настоящем исследовании.

Результаты

Клинические данные

В клинической картине у обследованных пациентов преобладали двигательные нарушения — парез конечностей различной степени выраженности, который встречался у 95% больных, нарушение речи (45%), угнетение уровня сознания до оглушения (7%). Среди фоновой патологии наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия (88%), атеросклероз с поражением магистральных артерий каротидной системы (84%), нарушения ритма сердца, как правило, фибрилляция предсердий и экстрасистолия (55%), сахарный диабет 2 типа (18%), реже — структурные изменения сердца, такие, как открытое овальное отверстие (2 случая), инфекционное поражение клапанного аппарата сердца (бактериальный эндокардит — 1 случай) и нарушения свертывающей системы крови (антифосфолипидный синдром — 1 случай). Сводные клинические данные пациентов приведены в табл. 1.

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. У изучаемых больных были отмечены кардиоэмболический и атеротромботический подтипы ишемического инсульта, которые поровну распределились между двумя группами. В равной степени в каждой группе были представлены пациенты с различной тяжестью инсульта. Средняя оценка по NIHSS для каждой группы и для выборки в целом соответствовала инсульту средней тяжести. Различий по выраженности неврологического дефицита до начала лечения между группами пациентов выявлено не было. В ходе лечения у пациентов каждой группы отмечалась положительная динамика — уменьшение выраженности неврологического дефицита, что было подтверждено статистически. Отмечалась тенденция к более благоприят-

ному исходу заболевания у пациентов в группе Цераксона (оценка по NIHSS на 10-е сутки, после завершения лечения Цераксоном, в этой группе составляла 8,4 балла в сравнении с 9,4 баллами в группе контроля), однако значимых различий между группами по выраженности неврологического дефицита после лечения выявлено не было. Случаев смерти зарегистрировано не было; один из пациентов выбыл из исследования досрочно в связи с переводом его в многопрофильный стационар вследствие развития острой кишечной непроходимости.

Результаты перфузионной КТ

При ПКТ в 1-е сутки инсульта в соответствующем полушарии у всех пациентов были выявлены зоны снижения мозгового кровотока, что проявлялось уменьшением значений CBF и CBV и увеличением MTT по сравнению с симмет-

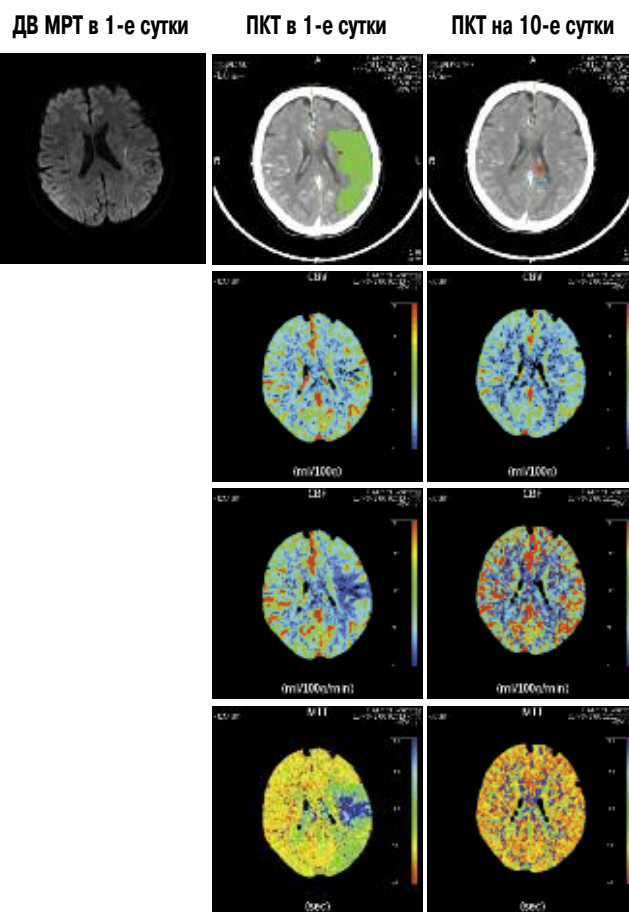


рис. 1: Восстановление мозгового кровотока в зоне «пенумбры» в течение первых 10 дней после развития ишемического инсульта при применении Цераксона.

Пациент Ю., 72 лет. На ДВ МРТ в первые сутки от развития инсульта отмечается участок измененного МР-сигнала малых размеров, соответствующий острому ишемическому очагу в левом полушарии большого мозга. При ПКТ, выполненной после МРТ-исследования, выявлена зона снижения CBF и увеличения MTT, превышающая по размерам зону снижения CBV и патологический очаг на ДВ МРТ («пенумбра»; отмечена зеленым цветом). Через 10 суток после начала заболевания зоны гипоперфузии на ПКТ отсутствуют. Клинически исходный легкий неврологический дефицит (6 баллов по шкале NIHSS) практически полностью регрессировал (2 балла по NIHSS).

таблица 1: Клиническая характеристика пациентов.

Параметр	Группа Цераксона	Группа контроля	Все пациенты
Количество пациентов, n	25	25	50
Возраст, лет	63,9±10,8	58,0±13,1	60,9±12,2
Количество мужчин	17 (68%)	14 (56%)	31 (62%)
Доля пациентов с АТИ, %	50	50	50
Доля пациентов с КЭИ, %	50	50	50
Оценка по NIHSS до лечения	11,4±5,6*	11,6±5,5**	11,5±5,5***
Оценка по NIHSS после лечения	8,4±5,3*	9,4±5,8**	8,9±5,5***
Распределение пациентов по степени тяжести инсульта			
Легкий инсульт (<8 баллов по NIHSS), %	37,5	37,5	37,5
Инсульт средней тяжести (8–16 баллов по NIHSS), %	31,3	37,5	34,4
Тяжелый инсульт (>16 баллов по NIHSS), %	31,2	25,0	28,1

Примечания: АТИ — атеротромботический инсульт, КЭИ — кардиоэмболический инсульт.

* — статистически значимое различие, $p=0,001$; ** — статистически значимое различие, $p=0,030$; *** — статистически значимое различие, $p=0,001$.

таблица 2: Изменение перфузионных параметров в «ядре» инфаркта в ходе лечения.

Группа/параметр	CBF, мл/100 г × мин		CBV, мл/100 г		MTT, с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Группа Цераксона	9,3 (3,3–16,0)*	36,6 (21,5–72,2)*	2,0 (0,9–3,1)**	4,1 (3,7–5,6)**	14,6 (9,4–21,2)***	6,6 (5,4–8,0)***
Группа контроля	15,5 (4,5–18,5)#	32,6 (11,8–54,2)#	1,4 (0,7–2,3)##	4,0 (2,3–5,7)##	9,3 (6,5–17,2)	7,3 (6,5–10,1)

Примечания: * – статистически значимое различие, $p=0,003$; ** – статистически значимое различие, $p=0,030$; *** – статистически значимое различие, $p=0,008$; # – статистически значимое различие, $p=0,011$; ## – статистически значимое различие, $p=0,019$.

таблица 3: Изменение перфузионных параметров в зоне «пенумбры» в ходе лечения.

Группа/параметр	CBF, мл/100 г × мин		CBV, мл/100 г		MTT, с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Группа Цераксона	17,3 (6,9–28,1)*	39,4 (23,9–66,3)*#	2,8 (1,5–4,2)	5,3 (3,7–6,9)	13,2 (9,4–20,2)**	5,9 (5,3–11,7)**
Группа контроля	19,2 (15,5–23,9)	17,4 (11,7–26,4)#	3,4 (2,8–4,3)	2,8 (2,4–4,4)	9,9 (7,6–17,7)	10,0 (7,5–12,2)

Примечания: * – статистически значимое различие, $p=0,005$; ** – статистически значимое различие, $p=0,022$; # – статистически значимое различие, $p=0,013$.

ричными участками противоположного полушария. Однако выявленная зона ишемии являлась неоднородной, и в ней можно было выделить участки как необратимого ишемического повреждения («ядро» инфаркта), так и потенциально жизнеспособную ткань («пенумбру»). Используя описанную нами ранее методику [3], при сравнении перфузионных карт и данных ДВ МРТ была выделена группа пациентов, у которых при исходном исследовании отмечалось несовпадение между размерами очага на ДВ МРТ и зоной перфузионных изменений на картах CBF и MTT (рис. 1), которая расценивалась как зона обратимого нарушения мозгового кровотока, или «пенумбра». Доля пациентов с зоной «пенумбры», т.е. с наличием участков ткани мозга, в которых отмечалось

изменение CBF и MTT при неизменном сигнале на ДВИ, составила 69% в группе Цераксона и 75% в группе контроля. Следует обратить внимание на то, что среднее время от начала заболевания до проведения ПКТ составляло 13,5 ч (от 3,5 до 23,0 ч), что подтверждает возможность существования определенного объема потенциально жизнеспособной ткани в течение достаточно длительного времени после развития ишемии. Измерение перфузионных параметров проводилось в «ядре» инфаркта (т.е. в «зоне совпадения» перфузионных нарушений и очага на ДВ МРТ) и в зоне «пенумбры» в динамике заболевания. Результаты анализа данных, полученных при перфузионной КТ, приведены в табл. 2 и 3.

Значения перфузионных параметров в группе Цераксона и группе контроля в «ядре» инфаркта как до, так и после лечения не различались. В то же время при анализе перфузионных параметров в динамике заболевания было отмечено, что в группе контроля регистрировалось увеличение только показателей CBF ($p=0,023$) и CBV ($p=0,019$), в то время как в группе Цераксона положительные изменения отмечались для всех перфузионных параметров: увеличивались CBF ($p=0,002$) и CBV ($p=0,03$), уменьшалось MTT ($p=0,008$).

Значимых различий перфузионных параметров между группой Цераксона и группой контроля в «пенумбре» до лечения выявлено не было. При сравнении характеристик церебральной перфузии через 10 суток после начала лечения было отмечено, что у пациентов в группе Цераксона значение CBF (т.е. интегративного показателя мозгового кровотока в выбранном участке ткани мозга) выше, чем у пациентов в группе контроля ($p=0,013$). Кроме того, при оценке восстановления перфузионных параметров оказалось, что в группе Цераксона отмечается значимое увеличение CBF ($p=0,005$) и снижение значения MTT ($p=0,022$) в результате лечения, в то время как в группе контроля значимых изменений перфузионных показателей на 10-е сутки заболевания отмечено не было (рис. 2). При сравнении перфузионных показателей в пораженном и интактном полушариях выявлено, что в группе терапии Цераксоном после лечения значения CBF и MTT в зоне «пенумбры» не отличаются от интактного полушария, в то время как в группе контроля через 10 дней стандартной терапии различия по этим показателям сохранялись (табл. 4 и 5).

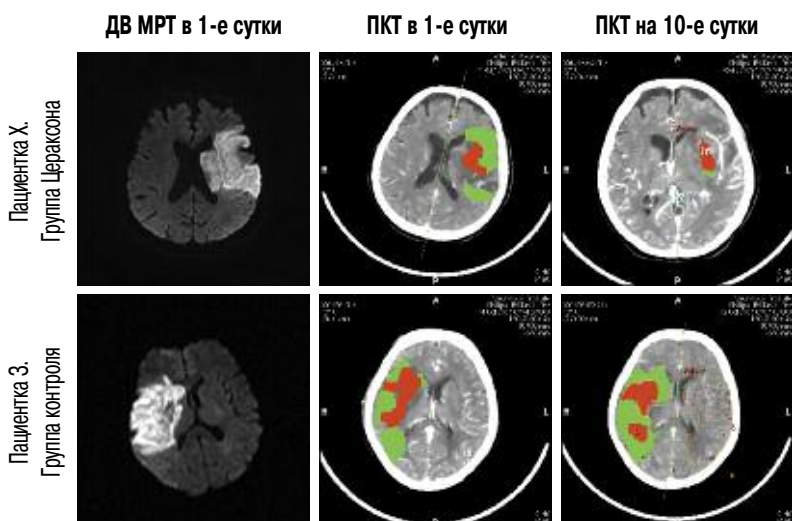


рис. 2: КТ-перфузионные исходы острого инфаркта головного мозга при применении Цераксона и без него.

Пациентки Х., 74 лет (группа Цераксона), и З., 72 лет (группа контроля), поступили в НЦН РАМН в течение первых 24 часов от начала заболевания. На ДВ МРТ у обеих больных выявлены острые ишемические полушарные очаги больших размеров. При исходной ПКТ у обеих пациенток выявлены зоны «пенумбры». Через 10 суток после лечения у пациентки в группе Цераксона отмечается уменьшение размеров зоны гипоперфузии за счет практически полного исчезновения «пенумбры»; размер «ядра» инфаркта практически не изменился. Это сопровождалось незначительным уменьшением выраженности неврологического дефицита (с 20 до 18 баллов по шкале NIHSS). У пациентки в группе контроля размер зоны ишемического повреждения оставался на прежнем уровне, с сохранением как участков необратимо сниженного кровотока, так и зон с потенциально обратимыми изменениями. Клинически исходный неврологический дефицит у этой больной оставался на прежнем уровне (16 баллов по шкале NIHSS).

таблица 4: Изменение перфузионных параметров в «ядре» инфаркта и в зоне «пенумбры» в группе Цераксона в ходе лечения по сравнению с интактным полушарием.

Группа/параметр	CBF, мл/100 г × мин		CBV, мл/100 г		MTT, с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Зона «пенумбры»						
Пораженное полушарие	17,3 (6,9–28,1)*	39,4 (23,9–66,3)	2,8 (1,5–4,2)	5,3 (3,7–6,9)	13,2 (9,4–20,2)†	5,9 (5,3–11,7)
Интактное полушарие	57,3 (37,0–80,0)*	47,6 (26,3–67,0)	4,4 (3,0–5,3)	4,1 (2,5–4,9)	5,3 (3,8–5,8)†	4,9 (4,3–5,9)
«Ядро» инфаркта						
Пораженное полушарие	7,9 (2,3–12,4)**	46,9 (11,5–94,6)	1,1 (0,9–2,1)‡	4,0 (3,7–5,6)	16,8## (10,0–22,8)	6,1 (5,4–10,0)
Интактное полушарие	57,4 (40,0–80,0)**	57,6 (35,0–74,1)	4,6 (3,3–6,0)‡	3,7 (3,4–7,3)	4,6## (3,7–6,0)	5,6 (5,3–7,7)

Примечания: * – статистически значимое различие, $p=0,008$; ** – статистически значимое различие, $p=0,005$; # – статистически значимое различие, $p=0,007$; ## – статистически значимое различие, $p=0,005$; † – статистически значимое различие, $p=0,003$.

Заключение

В результате оценки мозгового кровотока в динамике ишемического инсульта у пациентов, получавших стандартное лечение с введением Цераксона в рекомендуемой дозе или без него, было показано, что лечение Цераксоном в течение первых 10 суток после начала заболевания приводит к восстановлению церебрального кровотока в зоне обратимых

таблица 5: Изменение перфузионных параметров в «ядре» инфаркта и в зоне «пенумбры» в группе контроля в ходе лечения по сравнению с интактным полушарием.

Группа/параметр	CBF, мл/100 г × мин		CBV, мл/100 г		MTT, с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Зона «пенумбры»						
Пораженное полушарие	19,2 (15,5–23,9)*	17,4 (11,7–26,4)‡	3,4 (2,8–4,3)	2,8 (2,4–4,4)	9,9 (7,6–17,7)†	10,0 (7,5–12,2)‡
Интактное полушарие	51,1 (40,3–77,1)*	40,0 (20,3–58,2)‡	3,8 (3,0–5,0)	3,3 (2,3–4,6)	6,1 (3,4–7,0)†	5,7 (4,4–6,3)‡
«Ядро» инфаркта						
Пораженное полушарие	15,5 (4,5–18,5)**	32,6 (11,8–54,2)	1,4 (0,7–2,3)‡	4,0 (2,3–5,7)	9,3 (6,5–17,2)†	7,3 (6,5–10,1)‡
Интактное полушарие	44,0 (25,8–67,1)**	49,3 (30,5–71,1)	3,8 (3,1–5,0)‡	3,8 (2,3–5,7)	5,0 (3,8–6,0)†	4,6 (3,9–6,2)‡

Примечания: * – статистически значимое различие, $p=0,003$; ** – статистически значимое различие, $p=0,001$; # – статистически значимое различие, $p=0,034$; ## – статистически значимое различие, $p=0,001$; † – статистически значимое различие, $p=0,004$; ‡ – статистически значимое различие, $p=0,001$; ‡ – статистически значимое различие, $p=0,002$; ‡ – статистически значимое различие, $p=0,013$.

ых ишемических изменений («пенумбре»). Таким образом, получено инструментальное количественное подтверждение нейропротекторного эффекта Цераксона в отношении потенциально жизнеспособной ткани головного мозга в условиях ишемии при его применении в максимально ранние сроки, что в конечном итоге может привести к улучшению клинического исхода заболевания.

Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Пьяных И.С., Фадеева Л.М. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2007; 2: 70–81.
3. Сергеев Д.В., Кротенкова М.В., Пирадов М.А. Мозговой кровоток в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клинический и КТ-перфузионный анализ. Анналы клин. и эксперим. неврологии, 2009; 3 (4): 19–28.
4. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. J Neurosci Res 2002; 70: 133–139.
5. Brott T.G., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20 (7): 864–870.
6. Davalos A., Castillo J., Álvarez-Sabin J. et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. Stroke 2002; 33: 2850–2857.
7. Davalos A., Secades J. Citicoline Preclinical and Clinical Update 2009–2010. Stroke. 2011; 42 [suppl 1]: S36–S39.
8. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Synoptic Overview. Stroke 2009; 40: S111–S114.
9. Kennedy E.P. The synthesis of cytidine diphosphate choline, cytidine diphosphate ethanolamine, and related compounds. J Biol Chem 1956; 222: 185–191.

10. Leciñana L.A.S., Gutierrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. J Clin Neurosci 2006; 247: 121–129.
11. Miles K.A., Eastwood J.D., Konig M. (eds). Multidetector computed tomography in cerebrovascular disease. CT perfusion imaging. Informa UK, 2007.
12. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al. 1026 experimental treatments in acute stroke. Ann Neurol 2006; 59: 467–477.
13. Oviagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3: 9–20.
14. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? Brain Res 2001; 893: 268–272.
15. Sahota P., Savitz S.I. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. Neurotherapeutics. 2011 Jul; 8 (3): 434–51.
16. Saver J.L., Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. Stroke 2002; 33: 353.
17. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. Rev Neurol. 2011 Mar 14; 52 Suppl 2: S1–S62.

Citicoline (Ceraxon) in acute stroke: assessment of clinical efficacy and effects on cerebral perfusion

M.A. Piradov, D.V. Sergeev, M.V. Krotchenkova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: stroke, cerebral perfusion, perfusion CT, citicoline, neuroprotection

Novel neuroimaging techniques provide quantitative assessment of cerebral perfusion in acute stroke and reveal the heterogeneity of ischemic zone. Neuroprotective agents play major role in the treatment of acute stroke as they are intended to restore functioning of potentially viable tissue. This prospective open-label study included 50 patients (mean age 60.9 years) with acute hemispheric stroke within the first 24 hours of symptoms onset. Patients were divided into 2 arms (25 patients in each arm) to receive standard of care (control arm) or standard of care plus citicoline (Ceraxon) 1 g b.i.d. as I.V. injection for 10 days. Clinical symptoms were assessed with NIHSS; neuroimaging included DWI to confirm ischemic lesion and perfusion CT to assess cerebral perfusion. Patients in both arms demonstrated significant clinical improvement on Day 10 with no significant difference between treatment arms

(mean NIHSS score was 9.4 in control arm and 8.4 in Ceraxon arm, $p=0.87$). Perfusion CT on admission showed perfusion deficit in all patients. Mismatch regions on perfusion CT compared to DWI indicating potentially viable tissue (“penumbra”) were found in 75% of patients in control arm and in 69% of patients in Ceraxon arm. No difference between perfusion parameters in the “core” vs. “penumbra” on initial imaging was shown. On Day 10 there were no changes of cerebral perfusion values in the “core” regions, while in “penumbra” in Ceraxon arm CBF increased significantly CBF ($p=0.013$) with no significant differences vs. intact hemisphere, that is consistent with cerebral perfusion improvement. Thus, treatment with Ceraxon in the first 10 days of acute stroke may result in improvement of cerebral perfusion in the potentially viable tissue.

Контактный адрес: Сергеев Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-08; e-mail: dmsergeev@yandex.ru;

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе, зав. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кротенкова М.В. – зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.