

УДК 616.8-005

**Ж.К. КАЛКАБАЕВ, Т.Т. КИСПАЕВА, Е.А. НУРГОЖИН,  
М.В. ИВАНЧИНА, С.Е. ИБРАЕВА, А.Н. ТЕМИРОВА***Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан***ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РОНОЦИТ В ЛЕЧЕНИИ  
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА***Калкабаев Ж.К.*

*Цитиколин – нейропротективное и нейрорепаративное средство, используемое в лечении острого и восстановительного периодов церебрального инсульта. Исследования с этим веществом продолжаются. В этом обзоре мы провели свое исследование влияния препарата Роноцит (цитиколин) на восстановление когнитивных функций у больных в восстановительном периоде церебрального инсульта.*

**Цель исследования.** Оценка эффективности препарата Роноцит (цитиколин) в восстановлении когнитивных функций.

**Материал и методы.** Препарат Роноцит применялся 38 пациентам с церебральным инсультом. Пациенты получали Роноцит 1000 мг в/в, капельно, на 0,9% растворе хлористого натрия, в течение 20 дней.

**Результаты и обсуждение.** Роноцит повышает эффективность комплексного лечения церебрального инсульта.

**Выводы.** Роноцит позволяет предотвратить снижение когнитивных функций после инсульта и способствует значительному улучшению ориентации во времени, внимания и исполнительной функции. Как показал анализ, прогноз улучшения когнитивных функций у пациентов, применявших препарат Роноцит, более благоприятен, чем для группы, получавшей стандартное комплексное лечение. В связи с этим рекомендуется применение данного препарата при восстановлении когнитивных функций у больных, перенесших церебральный инсульт.

**Ключевые слова:** цитиколин, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, когнитивные функции.

**Н**арушение когнитивных функций у пациентов, перенесших церебральный инсульт, остается одной из главных проблем в лечении данного заболевания. Когнитивные нарушения, возникающие после инсульта, проявляются нарушением памяти, внимания, гнозиса, праксиса, снижением интеллекта. По данным Шахпароновой Н.В. и соавт. [7], когнитивные нарушения встречаются у 87,4% больных, перенесших инсульт.

В последнее время все большее значение уделяется вторичной нейропротекции, учитывая то, что способность ткани мозга к выживанию в зоне «ишемической полутени» может сохраняться до 36-72 ч. [10].

По данным экспериментальных и клинических исследований [12] раннее применение нейропротекторов позволяет:

- 1) увеличить долю транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- 2) значительно уменьшить размеры инфаркта мозга;
- 3) удлинить период «терапевтического окна», расширяя возможности для реперфузионной терапии (тромболитизиса);
- 4) осуществлять защиту от дополнительного реперфузионного (гиперосмолярного и оксидантного) повреждения при ишемическом инсульте [9].

Активное использование цитиколина в качестве

нейропротективной терапии при церебральных инсультах активно изучается по сей день. В настоящее время это единственный препарат, эффективность которого на основании метаанализа отмечена в Европейских рекомендациях по ведению больных ишемическим инсультом [11].

Цитиколин – эндогенный мононуклеотид цитидин-5'-дифосфохолин, участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, причем образование цитиколина из фосфорилхолина является реакцией, лимитирующей скорость синтеза фосфатидилхолина. Кроме того, цитиколин важен для синтеза ацетилхолина и может ограничивать уровень последнего.

Фармакологические свойства цитиколина исследуются на протяжении более чем 40 лет, изучаются его фармакокинетика, токсичность, тератогенность, влияние на различные патологические процессы. Следует подчеркнуть, что, поскольку цитиколин является эндогенным соединением, достоверное фармакокинетическое исследование выполнить невозможно в связи со сложностью количественного определения экзогенного и эндогенного пулов цитиколина [6]. Тем не менее показано, что биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении практически одинакова [6]. Препарат практически нетоксичен, тератогенных свойств не выявлено, хотя контролируемые исследования не проводились [8].

**Контакты:** Калкабаев Жанат Канатбаевич, ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии КГМУ, заведующий отделением нейрореабилитации ОМЦ, г. Караганда. Тел. +7 707 6335265, e-mail: alibek2000@mail.ru

**Contacts:** Zhanat Kanatbaevich Kalkabaev, assistant professor of neurology, psychiatry and narcology KSMU, head of Neurorehabilitation CMC, Karaganda c. Ph. +7 707 6335265, e-mail: alibek2000@mail.ru

Согласно результатам обобщенного анализа данных 1372 пациентов, участвовавших в 4 клинических исследованиях, проведенных в США, пероральное назначение цитиколина в течение 24 часов от начала инсульта было эффективным [3].

Результаты Кокрейновского обзора [4] (884 пациента) продемонстрировали эффективность цитиколина в виде улучшения памяти и поведения. Авторы пришли к выводу, что влияние цитиколина на когнитивные функции отчетливо заметно на поведенческом уровне и его можно легко оценить клинически, независимо от парадигмы, используемой для оценки [4, 5].

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата Раноцит (цитиколин) в восстановлении когнитивных функций.

#### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 73 медицинских карт больных церебральным инсультом в раннем восстановительном периоде методом слепого плацебо-контролируемого исследования. Пациенты находились на лечении в ОМЦ г. Караганды в разное время в период с октября 2014 г. по март 2015 г. В исследование были включены лица мужского и женского пола: мужчин – 31, женщин – 42. Средний возраст пациентов составил  $59 \pm 11$  лет. Диагноз «Ишемический инсульт» был выставлен 52 пациентам (71%), «Геморрагический инсульт» – 21 пациенту (29%). Из них 38 пациентов (мужчин – 17, женщин – 21) – основная группа, получали Раноцит, 35 пациентов (мужчин – 14, женщин – 21) – контрольная группа. В основной группе было 28 (38%) пациентов с ишемическим инсультом и 10 (13,8%) пациентов с геморрагическим. В контрольной группе 24 (33%) и 11 (15,2%) соответственно (табл. 1).

Критерии включения исследования:

1. Лица мужского и женского пола (мужчин – 31, женщин – 42), перенесшие церебральный инсульт.
2. Пациенты, перенесшие церебральный инсульт, находящиеся в раннем восстановительном периоде, до 6 мес.
3. Средний возраст пациентов (мужчин –  $58 \pm 11$  лет, женщин –  $60 \pm 11$  лет) составил  $59 \pm 11$  лет.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

1. Наличие острых и хронических (в стадии декомпенсации) заболеваний внутренних органов.
2. Другие заболевания, сопровождающиеся когнитивными нарушениями: алкоголизм, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, анемии.
3. Наличие депрессии по шкале депрессии Гамильтона ниже 18 б.

4. Наличие ранее перенесенных инсультов в анамнезе. Для верификации диагноза всем пациентам проводили стандартное клиничко-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили по оценке критерия Стьюдента.

Пациенты контрольной группы получали комплексную терапию в острой и восстановительной стадии инсульта. В основной группе дополнительно применялся препарат Раноцит (цитиколин) компании «Ротафарм» – 1000 мг/сутки, в/в капельно, в течение 20 дней.

#### Результаты и обсуждение

Оценку когнитивного дефицита проводили по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Мока-тест) [13]. Пациенты проходили тест в остром периоде инсульта, через 10 и 20 дней. Данные теста представлены в таблице 2.

На основании критерия  $t$  для зависимых выборок по таблице Стьюдента определялась вероятность различия. Проводилась комплексная оценка всех показателей когнитивных функций через 10 и 20 дней как в основной группе, так и контрольной. Различие считалось достоверным при  $p < 0,01$ , т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла 99%.

Препарат Раноцит, улучшает когнитивные функции как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте.

Через 10 дней в группе, получавшей препарат Раноцит, были отмечены улучшения когнитивных функций, таких как память, внимание и речь у 51%, 61% и 67% пациентов, соответственно. В контрольной группе улучшения выявлены у 47%, 51% и 58% пациентов, соответственно. Коэффициент улучшения памяти через 10 дней составил 11%, внимания 15%, речи 15% в группе, получавшей Раноцит, и 2%, 11%, 6% соответственно в контрольной группе.

Через 20 дней в группе пациентов, получавших Раноцит, было выявлено улучшение речи, памяти и внимания у 68% и 76% пациентов, соответственно. Коэффициент улучшения памяти, внимания и речи через 20 дней составил 28, 22, и 24%, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 9, 16 и 15%. Сравнительные данные представлены в таблице 3.

Различие считалось достоверным при  $p < 0,01$ , т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла 99%.

Таким образом, коэффициенты улучшения когнитивных функций для всех показателей в группе, получавшей Раноцит, были значительно выше по сравнению с контрольной группой. Результаты зависели от продолжительности болезни до начала лечения. Осложнений

Таблица 1 – Количественное соотношение пациентов, перенесших церебральный инсульт в основной и контрольной группах (%)

Церебральный инсульт	Пациенты (n=73)	Основная группа (пациенты, получавшие препарат Раноцит) n=38	Контрольная группа (пациенты, получавшие комплексную терапию) n=35
Ишемический инсульт	52 (71%)	28 (38%)	24 (33%)
Геморрагический инсульт	21 (29%)	10 (13,8%)	11 (15,2%)

Таблица 2 – Оценка когнитивных функций в остром периоде церебрального инсульта

Когнитивные функции	Число правильно ответивших пациентов					
	в основной группе (в %)			в контрольной группе (в %)		
	исходно	через 10 дней	через 20 дней	исходно	через 10 дней	через 20 дней
Тест «Соединение цифр и букв».						
Тест рисования куба	60%	69%	78%	48%	50%	55%
Тест рисования часов	38%	47%	65%	40%	45%	50%
Называние предмета	43%	62%	70%	37%	48%	57%
Память	40%	51%	68%	45%	47%	54%
Внимание	46%	61%	68%	40%	51%	56%
Повторение речи	52%	67%	76%	52%	58%	67%
Беглость речи	43%	54%	62%	30%	34%	40%
Абстракция	40%	51%	68%	38%	47%	50%
Отсроченное воспроизведение	21%	42%	54%	30%	34%	40%
Ориентация	39%	52%	62%	35%	42%	46%
p – уровень значимости		p < 0,01	p < 0,01		p < 0,01	p < 0,01

Таблица 3 – Сравнительная характеристика эффективности применения данного препарата для основных показателей когнитивных функций

Когнитивные функции	Основная группа (n=38)				Контрольная группа (n=35)			
	через 10 дней (%)	коэффициент улучшения (%)	через 20 дней (%)	коэффициент улучшения (%)	через 10 дней (%)	коэффициент улучшения (%)	через 20 дней (%)	коэффициент улучшения (%)
Память	51	11	68	28	47	2	54	9
Внимание	61	15	68	22	51	11	56	16
Речь	67	15	76	24	58	6	67	15
p – уровень значимости	p<0,01		p<0,01		p<0,01		p<0,01	

и побочных эффектов в группе, получавшей Роноцит, выявлено не было.

**Выводы**

Проведенное исследование с участием пациентов с впервые развившимся церебральным инсультом показало, что препарат Роноцит позволяет предотвратить снижение когнитивных функций после ишемического и геморрагического инсультов и способствует значительному улучшению процессов ориентации во времени, внимания и исполнительной функции.

Как показал анализ, прогноз улучшения когнитивных функций у пациентов, применявших препарат Роноцит, более благоприятен, чем для группы, получавшей комплексную терапию. По результатам исследования через 10 дней применения препарата наблюдалось улучшение показателей когнитивных функций, через 20 дней эти показатели увеличились в среднем на 25%.

В связи с этим рекомендуется применение препарата Роноцит для восстановления когнитивных функций у больных, перенесших церебральный инсульт.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 Ключников С.А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований // Журнал «Нервные болезни». – 2012. – №3. – С.13-20

2 Antoni Davalos, Julio Secades. Citicoline Preclinical and Clinical Update. – 2009.–2010 // Stroke. – 2011. – Vol. 42, suppl 1. – P. 36-39

3 Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabnn J., Secades J.J., Mercadal J., Lypez 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. – 2005. – N 33. – P. 2850-2857

4 Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly //Cochrane Database Syst. Rev, 2005 Apr. – Vol. 18.(2):CD000269.

5 Fioravanti M., Buckley A.E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment // Clin. Interv. Aging. – 2006. – N1. – P. 247-251

6 Agut, J., E. Font, A. Sacristan, and J. A. Ortiz. Bioavailability of methyl-14c CDP-choline by oral route // Arzneimittelforschung. – 1983. – Vol. 33(7A). – P. 1045–1047. [PubMed]

7 Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Постинсультные когнитивные нарушения и их терапия цераксоном // Журнал “Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика”. – 2011. – №3. – С. 56-60

8 Schauss A.G., Somfai-Relle S., Financsek I., Glavits R. S., Parent C., Endres J. R., Varga T., Szücsand Z., Clewell A. Single- and Repeated-Dose Oral Toxicity Studies of Citicoline

Free-Base (Choline Cytidine 5'-Pyrophosphate) in Sprague // Dawley Rats. International Journal of Toxicology. – 2009. – Vol. 28(6). – С. 479-87

9 Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М., Вовк Е.И., Скорикова Ю.С. Нейропротективная терапия инсульта: шаг вперед // Российский медицинский журнал. – 2007. – №15. – С. 18-25

10 Исайкин А.И., Чернышова Е.А., Яхно Н.Н. Применение нейропротективной терапии при инсультах и черепно-мозговой травме // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, №11. – С. 18-21

11 European Stroke Organisation (ESO). Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // Cerebrovasc Dis. – 2008. – N 25. – P. 457-507

12 Скворцова В.И., Ефремова Н.М., Шамалова Н.А., Соколова К.В., Бодыхов М.К. Церебральная ишемия и нейропротекция. Качество жизни // Медицина. – 2006. – №2 (13). – С. 37

13 Посохина О.В., Смирнова А.Ю. Монреальская шкала оценки когнитивных функций // Журнал Здоровье Украины. – 2011. – С. 44-45

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Ж.Қ. ҚАЛҚАБАЕВ, Т.Т. ҚЫСПАЕВА, Е.А. НҰРҒОЖИН, М.В. ИВАНЧИНА, С.Е. ИБРАЕВА, А.Н. ТЕМИРОВА**

*Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ, Қазақстан*

#### **ЦЕРЕБРАЛЬДІ ИНСУЛЬТТИ ЕМДЕУДЕ РОНОЦИТ ДӘРІСІН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ**

Кейбір елдерде өткір церебральді инсультті емдеу кезінде цитиколин нейропротекциялық және нейрорепаративтік құралдары қолданылады. Бұл зерттеу жалғасуда. Шолуда өткір инсульті бар науқастардың когнитивті функциясын қалпына келтіру үшін Роноцит (цитиколин) препаратының әсерін зерттеу мақсатында өзіміздің тәжірибемізді жүргіздік.

**Зерттеудің мақсаты.** Танымдық функцияларды қалпына келтіру үшін Роноцит (цитиколин) препаратының тиімділігін бағалау.

**Материал және әдістері.** Роноцит церебральді инсультпен ауыратын 38 науқасқа пайдаланылды. Науқастар 20 күндей

1000 мг Роноцитті 0,9% натрий хлоридіне араластырған ерітіндіні көк тамыр ішіне тамшылатып алдырды.

**Нәтижелері және талқылауы.** Роноцит церебральді инсультті емдеу тиімділігін арттырады.

**Қорытынды.** Роноцит инсульттан кейінгі когнитивті шаралардың алдын алады және уақыт ішіндегі бағдарын жақсартады. Роноцит дәрісін ем шарасында қолданған науқастардың когнитивті функциялары Роноцитті қабылдамаған науқастардан неғұрлым қолайлы өңделгені талдау барысында көрсетілді. Осыған байланысты, церебральді инсультпен ауырған науқастарға когнитивті функцияны қалпына келтіру үшін Роноцитті қолдану ұсынылады.

**Негізгі сөздер:** цитиколин, ишемиялық инсульт, геморрагиялық инсульт, когнитивті функция.

#### SUMMARY

**J.K. KALKABAEV, T.T. KISPAEVA, E.A. NURGOZHIN,**

**M.V. IVANCHINA, S.E. IBRAYEVA, A.N. TEMIROVA**

*Karaganda State Medical University,*

*Karaganda c., Kazakhstan*

#### **EXPERIENCE OF USING OF RONOCIT DRUG IN TREATMENT OF CEREBRAL STROKE**

Citicoline is a neuroprotective and neuroreparative agent used in the treatment of cerebral stroke in some countries. Investigations with this substance are still continuing. In this review we conducted our study of the influence of the drug Ronocit (citicoline) on recovering of cognitive function in patients with acute and recovery period of stroke.

**The aim of the study** was to evaluate the efficacy of Ronocit (citicoline) on recovering of cognitive functions.

**Material and methods.** Ronocit was used in 38 patients with cerebral stroke. Patients received 1000 mg Ronocit intravenous, in 0.9% sodium chloride, 20 days.

**Results and discussion.** Ronocit increases the efficacy of complex treatment of cerebral stroke.

**Conclusions.** Ronocit prevents cognitive decline after a stroke and a significantly improves orientation in time, attention, and executive function. Analysis has shown that the forecast improvement of cognitive functions in patients treated with Ronocit more favorable than for the group that received the standard complex treatment. In this regard, it is recommended to use this drug on recovering of cognitive function for patients after cerebral stroke.

**Key words:** citicoline, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, cognitive functions.

*Для ссылки: Ж.К. Калкабаев, Т.Т. Киспаева, Е.А. Нургожин, М.В. Иванчина, С.Е. Ибраева, А.Н.Темирова, Опыт применения препарата Роноцит в лечении церебрального инсульта // J. Medicine (Almaty). – 2015. – No 11 (161). – P. 56-59*

*Статья поступила в редакцию 14.10.2015 г.*

*Статья принята в печать 13.11.2015 г.*