

Роль цитиколина в нейропротекции и нейрорепарации после ишемического инсульта

Инсульт является глобальной проблемой здравоохранения и занимает лидирующие позиции в структуре причин смертности и инвалидизации населения. Контроль сосудистых и других факторов риска, распространенных в популяции, – эффективная мера первичной профилактики. В лечении инсульта доказана эффективность только двух вмешательств – госпитализации в специализированные инсультные отделения и тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (tPA). Быстрая реканализация мозговой артерии предотвращает необратимые изменения в так называемой зоне ишемической полутени, но не влияет на другие звенья ишемического каскада. В идеале комплексная терапия при инсульте должна включать методы и средства, которые, с одной стороны, защищают мозг от всех последствий ишемии (нейропротекция), а с другой – стимулируют естественные процессы восстановления поврежденного мозга (нейрорепарация). Из всего множества изучавшихся средств фармакотерапии только цитиколлин показал свойства нейропротекции и нейрорепарации при хорошей переносимости.

Цитиколлин (цитидин-5'-дифосфохолин, ЦДФ-холин) является природным эндогенным веществом, предшественником фосфатидилхолина клеточных мембран, повреждение которых всегда сопровождает церебральную ишемию. В большом количестве экспериментальных исследований изучены нейропротекторные свойства цитиколина на моделях инсульта у животных (Bustamante A., 2012). Цитиколлин стабилизирует клеточные мембраны, стимулируя синтез фосфатидилхолина и сфингомиелина (Adibhatla R.M., 2001; Secades J.J., 2002), а также за счет ингибирования высвобождения свободных жирных кислот (Tovarelli G., 1981). Защищая мембраны, цитиколлин подавляет избыточную продукцию глутамата и его нейротоксичные эффекты, в результате чего, как показали эксперименты на грызунах, уменьшается объем инфаркта мозга (Hurtado O., 2005). Также в исследованиях на моделях ишемии мозга у животных продемонстрирована способность цитиколина подавлять высвобождение каспаз и запущенные ими процессы апоптоза (Krupinski J., 2002). Цитиколлин способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков, ацетилхолина и других нейротрансмиттеров, уменьшает образование свободных радикалов (Weiss G.B., 1995). Таким образом, препарат воздействует одновременно на несколько звеньев ишемического каскада, защищая нервную ткань от ранних и отдаленных последствий ишемии. Кроме того, цитиколлин может ускорять восстановление после инсульта, стимулируя процессы нейропластичности (Hurtado O., 2007).

Клинический опыт применения цитиколина у пациентов с инсультом

За последние два десятилетия эффективность цитиколина изучалась во многих рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с инсультом. В связи с разнообразием популяций, разными размерами выборок, назначавшимися дозами, а также критериями оценки исходов трудно сделать определенные заключения. Однако в большинстве исследований продемонстрированы положительные эффекты от применения цитиколина в острую и подострую фазы ишемического инсульта (Davalos A., 2011). Например, в исследовании ECCO 2000 повторные МРТ-исследования до и через 12 недель после назначения цитиколина по 2 г/в сут показали достоверное уменьшение объема инфаркта по сравнению с контрольной группой, что ассоциировалось с лучшими неврологическими исходами (Warach S.J., 2000).

Анализ обобщенных данных

В 2002 г. мы провели обзор и обобщенный анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых цитиколлин назначался от первых суток до 6 недель после инсульта (Davalos A., Castillo J.; Alvarez-Sabin J.; Secades J.J., 2002). Целью анализа было оценить влияние терапии цитиколлином на неврологические и функциональные показатели пациентов через 3 месяца после перенесенного инсульта с исходной оценкой по шкале NIHSS ≥ 8 [54]. Дозы варьировали от 500 до 2000 мг. Хорошим исходом считали полное восстановление, которое оценивалось как ≤ 1 балла по шкале NIHSS, $\geq 95\%$ индекс Barthel и ≤ 1 балла по модифицированной шкале Rankin (mRS). В анализ эффективности включили данные 1372 пациентов из четырех исследований, проведенных в США (Clark W.M. et al., 1997, 1999, 2001; Warach S.J., 2000). В результате было установлено, что через 3 мес терапии цитиколлином полное восстановление по вышеперечисленным критериям наступило у 25,2% пациентов по сравнению с 20,2% в группах плацебо (отношение шансов 1,33; 95% доверительный интервал от 1,10 до 1,62; $p=0,0034$). Таким образом, цитиколлин достоверно повышал на 33% шансы на полное восстановление неврологических функций после среднетяжелого или тяжелого инсульта. Эффект зависел от дозы: у пациентов, которые получали по 2000 мг цитиколина, вероятность полного восстановления была на 38% выше, чем у больных, принимавших низкие дозы.

Исследование ICTUS

В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ICTUS (Davalos A. et al., 2012) ставилась цель подтвердить результаты обобщенного анализа предыдущих исследований, а именно – оценить трехмесячные исходы инсульта средней тяжести или тяжелого инсульта (с исходной оценкой по шкале NIHSS ≥ 8) у пациентов, которые получали цитиколлин по 2000 мг/сут в течение первых 6 недель. Исследование было досрочно остановлено после промежуточного анализа данных 2078 пациентов по причине отсутствия различий между группой цитиколина и группой плацебо. При этом цитиколлин хорошо переносился и не повышал частоту геморрагической трансформации очага (6 по сравнению с 8% в группе плацебо; $p=0,25$). Частота побочных эффектов также не различалась между группами; да и смертность была сопоставимой (19 против 21% в группе плацебо). Таким образом, в этом исследовании не удалось доказать превосходства цитиколина над плацебо по влиянию на исходы инсульта. Однако результаты следует интерпретировать с учетом следующих факторов:

1. В исследовании ICTUS включали пациентов с более тяжелым инсультом, чем в предыдущих исследованиях: средняя оценка по NIHSS 15 против 14, поэтому сложнее было получить хороший эффект от лечения.
2. Возможно, более высокие дозы и длительный курс терапии обеспечили бы положительный эффект.
3. Протокол исследования не требовал нейровизуализационной оценки зоны ишемической полутени, поэтому невозможно было определить наличие потенциально восстанавливаемой мозговой ткани на момент начала терапии, а также проследить динамику инсультного очага. Связь уменьшения очага инфаркта с улучшением клинических исходов на фоне аналогичной по длительности терапии цитиколлином была показана ранее в уже упоминавшемся исследовании ECCO 2000.
4. В исследовании ICTUS почти у половины пациентов (46%) выполняли тромболизис, что намного больше, чем в предыдущих исследованиях (13%). На фоне результатов успешного тромболизиса не удалось продемонстрировать дополнительную пользу от применения цитиколина, поскольку восстановление и без того было максимально возможным (так называемый эффект потолка).

Геморрагический инсульт

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучались эффекты цитиколина у пациентов с острыми полушарными супратенториальными внутримозговыми кровоизлияниями (Secades J.J. et al., 2006). Лечение начинали в первые 6 ч. Цитиколлин назначали в дозе 1 г через каждые 12 ч внутривенно в течение первой недели, а затем перорально. При анализе безопасности группы цитиколина и плацебо не различались по частоте побочных эффектов или отмены терапии, а также по смертности. В результате проведенного курса лечения на 12-й неделе функциональной независимости (оценка по шкале Ренкин 0–2) достигли 6,7% пациентов группы плацебо и 27,8% пациентов, получавших цитиколлин. Авторы заключили, что цитиколлин является безопасным и эффективным нейропротектором у пациентов с ВМК, и его можно назначать в остром периоде даже до получения результатов нейровизуализирующих исследований и дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта.

Цитиколлин и восстановительные процессы в головном мозге

Как уже упоминалось, кроме нейропротекторных эффектов, цитиколлин также обладает существенным нейрорегенеративным потенциалом, который объясняет долгосрочную пользу от применения этого препарата у пациентов, перенесших инсульт. В ряде экспериментальных исследований цитиколлин продемонстрировал способность подавлять нейрональный апоптоз (Rosell A., 2012), стимулировать клеточную пролиферацию, васкуляризацию (Gutierrez-Fernandez M., 2012) и образование новых синаптических связей

нейронов (Hurtado O., 2007), что сопровождалось ускоренным восстановлением двигательных и других функций лабораторных животных после моделирования инсульта.

В клиническом проспективном исследовании у пациентов с острым нелакунарным инсультом терапия цитиколином или комбинацией цитиколина с тромболизисом rt-PA независимо ассоциировалась с увеличением количества циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) (Sobrinho T., 2011). ЭПК – это незрелые плюрипотентные гематопозитические клетки, которые способны к дифференцировке в эндотелиоциты для восстановления васкуляризации зон ишемии. ЭПК также продуцируют факторы роста и стимулируют нейрогенез. Ранее было доказано, что повышение количества циркулирующих в периферической крови ЭПК у пациентов с острым инсультом ассоциируется с уменьшением размеров очага и лучшим восстановлением функций (Sobrinho T., 2007).

Таким образом, цитиколлин после ишемического инсульта усиливает как механизмы нейропротекции, так и нейрорепаративные процессы в головном мозге. Изучено влияние цитиколина на апоптоз, ангиогенез, нейрогенез, глиагенез, синаптогенез, а также модулирующий эффект в отношении нейротрансмиттеров. Обращает на себя внимание то, что перечисленные эффекты цитиколина напоминают эффекты стволовых клеток.

Цитиколлин при постинсультных когнитивных нарушениях

Когнитивный дефицит развивается примерно у половины пациентов, которые выживают после инсульта (Barker-Collo S., 2010). Нарушение памяти, внимания, мотивационной сферы и других высших функций мозга могут в большей степени влиять на функциональный исход инсульта, чем неврологический дефицит (Alvarez-Sabin J., 2011; Patel M.D., 2002). В большинстве клинических исследований объектами оценки служат двигательные функции, повседневная активность, качество жизни, но пациенты с когнитивным дефицитом или нарушениями поведения, как правило, исключаются.

Немногие препараты были изучены в качестве профилактики или терапии когнитивных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. Кокрановский метаанализ 12 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по применению цитиколина у больных с сосудистыми когнитивными нарушениями (всего 942 пациента) подтвердил улучшение памяти и поведения, а также достоверное повышение оценок по шкале общего клинического впечатления лицами, ухаживающими за пациентами (Fioravanti M., 2005).

Основываясь на этих данных и на обширной доказательной базе нейропротекторных и нейрорепаративных эффектов цитиколина, мы провели собственное исследование безопасности и эффективности этого препарата у пациентов с постинсультным когнитивным дефицитом. В рамках открытого рандомизированного протокола больные с первым инсультом получали цитиколлин по 1 г/сут в течение 12 месяцев или обычную терапию (Alvarez-Sabin J., 2013). На фоне терапии цитиколлином через 6 и 12 мес отмечались лучшие исходы в отношении внимания, исполнительных функций и ориентации. Хотя различия между группами не достигли статистической достоверности, пациенты, которые получали цитиколлин, демонстрировали тенденцию к лучшим функциональным исходам, определяемым по шкале mRS. Так, оценку по mRS ≤ 2 на шестом месяце получили 50,6% пациентов группы цитиколина против 44,2% в контрольной группе, а через 12 мес этот показатель составлял 57,3 и 48,7% соответственно.

Экспертное мнение

Таким образом, цитиколлин является натуральным эндогенным соединением, которое играет ключевую роль в биосинтезе фосфолипидов клеточных мембран. Он эффективно влияет на разные звенья ишемического каскада, что продемонстрировано в многочисленных экспериментальных исследованиях на моделях острого инсульта. Долгосрочная терапия цитиколлином характеризуется высокой безопасностью. В терапевтических дозах препарат хорошо переносится и демонстрирует способность усиливать эндогенные механизмы нейрорепарации, что напоминает эффекты стволовых клеток. Это отражается в ускорении восстановления нарушенных функций после перенесенного инсульта, профилактике постинсультных когнитивных нарушений.

Статья публикуется в сокращении.
Brain Sci. 2013, 3, 1395-1414.

Перевел с англ. **Дмитрий Молчанов**

CERA-PUB-032015-28

