

# Цитиколін: оновлений огляд можливостей використання препарату

**Найчастішими причинами судинних когнітивних порушень у пацієнтів із кардіоваскулярними факторами ризику є безсимптомні («мовчазні») церебральні інфаркти або мікроінфаркти, пов'язані з ураженням дрібних судин. Одним із ефективних методів лікування таких хворих є використання фосфоліпідів. До вашої уваги представлено огляд статті J.J. Secades, опублікованої в журналі J Neurol Exp Neurosci (2019; 5 (1): 14-26), в якій наведені оновлені дані щодо можливостей застосування цитиколіну в пацієнтів із когнітивними порушеннями судинної етіології.**

Фосфоліпіди – основні складові клітин, що забезпечують функціонування клітинних мембран, зокрема нейронів (Lozano, 1993; McMurtry, Magee, 1972; Nilsson, 1979). Одним із ключових фосфоліпідів клітинних мембран людини є фосфатидилхолін (Kennedy, Weiss, 1956). До чисельних функцій нейронної мембрани, зокрема, належать проведення нервових імпульсів та нейротрансмісія (Agut, 1989). Порушення метаболізму фосфоліпідів спостерігається при травматичному ураженні головного мозку, церебральній ішемії, старінні мозку та певних нейродегенеративних захворюваннях (Nomayoun et al., 2000; Klein, 2000; Adibhatla, Hatcher, 2010). Фосфоліпіди також беруть участь у механізмах нейропластичності та процесах, пов'язаних зі змінами в нейротрансмісії, ексайтотоксичності (Lagace, Ridgway, 2005; Joo, Jetten, 2010; Morton et al., 2013). Це зумовлює потребу в застосуванні препаратів, які діють на мембранні фосфоліпіди (Mamoun et al., 2010; Candelario-Jalil, 2009; Saver, 2010).

Цитиколін, або цитидин-5-дифосфохолін (CDP-холін) – головний внутрішньоклітинний попередник фосфоліпиду фосфатидилхоліну (Dowd et al., 2001; Henneberry et al., 2002; Hunt et al., 2002; Gibellini, Smith, 2010). Ендогенне утворення цитиколіну з фосфорилхоліну є етапом, що обмежує швидкість цього біосинтетичного шляху (Lagace, Ridgway, 2005; Zaccaro et al., 2004; Fagone, Jackowski, 2013). Таким чином, CDP-холін вважається екзогенним джерелом холіну та цитидину з відповідною біохімічною дією (Tayebati, Amenta, 2013; Dobolyi et al., 2011).

## Експериментальні дані

Цитиколін чинить масштабний вплив на холінергічну систему і може діяти як донор холіну для збільшення синтезу ацетилхоліну. В багатьох джерелах літератури підкреслюється центральний холінергічний активувальний ефект цитиколіну, який пояснює серцево-судинні, метаболічні та антиноцицептивні ефекти препарату, а також його вплив на сигнальні системи (Kiyici et al., 2015; Bagdas, Yucel-Ozbuluk, 2013; Ahmadi et al., 2014). В експериментах на тваринах цитиколін сприяв частковому відновленню ефективності навчання в шурів, які перебували у стані гіпобаричної гіпоксії або страждали від хронічної гіпоперфузії мозку (Lee et al., 2009).

Цитиколін сприяє зменшенню судинних когнітивних порушень в експериментах із тваринними моделями ішемії головного мозку (Sivakumar et al., 2017). Він також запобігає виникненню амнезії, спричиненої скополамином (Takasaki et al., 2011). Цитиколін діє як лікарський засіб, здатний поліпшувати пам'ять у тварин на наявності порушень внаслідок різних причин, підвищує інтенсивність метаболізму фосфоліпідів у моделях старіння, здатний відновлювати активність ацетилхолінестерази, контролює рівень фактора активності тромбоцитів у мозку (Teather, Wurtman, 2005; Plataros et al., 2003; Zhang et al., 2013; Giménez, Aguilar, 2003). Цитиколін позитивно впливає на метаболізм мозку та нейроендокринні функції, демонструючи такі ефекти, як нейропротекція, імунomodulatory та антиапоптогенна дія в моделях нейродегенерації (Deutsch et al., 2008; Abdel-Zaher et al., 2016; Zhiliuk et al., 2015; Amol et al., 2015). Результати низки досліджень підтвердили позитивні ефекти препарату у вікових тварин (Brühwyler et al., 1998; Petkov et al., 1990).

Іншим вивченим механізмом є участь білка сиртуїну 1 у нейропротекторних/нейрореставраційних ефектах CDP-холіну (Hurtado et al., 2013). Виявлено, що лікування CDP-холіном сприяє зростанню вмісту сиртуїну 1 в мозку одночасно з нейропротекцією.

На додачу, було продемонстровано, що цитиколін значно підвищує рівень дофаміну та швидкість його синтезу в стріатумі, впливаючи на активність тирозингідроксилази, що приводить до інгібування зворотного захоплення дофаміну (Martinet et al., 1981). До того ж він сприяє збільшенню вивільнення норадреналіну, впливає на зв'язок між глутаматом та  $\gamma$ -аміномасляною кислотою, підвищує концентрацію вазопресину та інших гормонів гіпофіза (Cavun et al., 2004; Savun, Savci, 2004; Eyigor et al., 2012). Відома роль цитиколіну в підвищенні ефективності ендogenous захисту мозку та реалізації механізмів відновлення нейронів (Sivakumar et al., 2017).

## Клінічні дослідження

Завдяки накопиченню даних експериментальних досліджень так званого старіння мозку, останніми роками все більшого значення надають змінам мозкового обміну як вирішального фактора, що бере участь у патофізіології цих процесів. У старечому мозку спостерігаються загальне зниження інтенсивності енергетичного обміну та зміни, що впливають на обмін ліпідів і нуклеїнових кислот.

Зміни, які стосуються певних нейротрансмітерів, особливо ацетилхоліну, а також гормонів пов'язані з процесами старіння мозку (Wang et al., 2009). Останнім часом з'явилося кілька публікацій, що свідчать про роль судинних факторів ризику як ключових механізмів розвитку когнітивних порушень та деменції (Levine, Langa, 2011; Skrobot et al., 2016). Було продемонстровано, що гірший профіль серцево-судинного ризику пов'язаний зі зниженням когнітивної функції; це може мати місце в осіб від 35 років (Joosten et al., 2013). Мікро- і лакунарні інфаркти асоційовані з ураженням дрібних судин мозку, що зумовлює більшу схильність пацієнтів

до розвитку когнітивних порушень (Makin et al., 2013). Як німі, так і клінічно виражені інсульти є одними з найважливіших факторів появи деменції у літньому віці (Fotuhi et al., 2009).

Цитиколін сприяє підвищенню синтезу фосфоліпідів та інтенсивності метаболізму глюкози на рівні мозку, впливає на метаболізм нейромедіаторів. Виявлено, що цитиколін стимулює синтез фосфатидилхоліну в мозку та поліпшує енергетичний мозковий обмін у літніх осіб, що корелює з поліпшенням когнітивних можливостей (Agarwal et al., 2010; Sánchez et al., 2006; Silveri et al., 2008). У здорових добровольців приймання цитиколіну асоціювалося з поліпшенням уваги, пам'яті та деяких нейрофізіологічних параметрів (Bruce, 2014; Knott et al., 2015). У багатьох випробуваннях показано вплив цитиколіну на лікування так званої старечої мозкової інволюції та зменшення її характерних симптомів, особливо поліпшення пам'яті відповідно до різних когнітивних шкал (Serra et al., 1990; Lingetti et al., 1990; Di Trapani, Fioravanti, 1991). Інші переваги, отримані в цих дослідженнях, включають поліпшення співпраці та здатності до зв'язків з оточенням, зменшення дозування психоактивних препаратів, що застосовуються в психогеріатрії. Стан пацієнтів оцінювали за допомогою різних інструментів, таких як опитувальник щодо психічного стану Фішбека, геріатрична шкала клінічної оцінки компанії Сандоз (SCAG), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), зорово-моторний гештальт-тест Бендера, шкала Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D), шкала Парксайда, шкала оцінки неврологічного статусу, тест на увагу тощо.

Використання цитиколіну в здорових дорослих осіб викликає збільшення секреції гормону росту та зменшення такої пролактину (Ceruso et al., 1983; Ceda et al., 1991). Також продемонстровано деякі позитивні ефекти у пацієнтів із хронічною цереброваскулярною хворобою (Kal'bus, Shkolnyk, 2012; Gavrilova et al., 2011; Mashin et al., 2017). Y. Tanaka et al. (1994) виявили кореляцію між поліпшенням когнітивного процесу та збільшенням кровопостачання мозку в осіб із судинною деменцією, які отримували терапію цим препаратом. R. Lozano (1989) припустив, що цитиколін є безпечним та ефективним засобом при тривалому перебігу деменції. G.I. Corona et al. (1983) дійшли висновку, що корисні ефекти препарату в дементних пацієнтів частково пояснюються його дією на певні нейромедіатори.

R. Sacabelos et al. (1996) описали декілька позитивних ефектів цитиколіну в осіб із деменцією:

- поліпшення когнітивного статусу;
- значний антидепресивний ефект;
- певна імунomodulatory дія;
- збільшення мозкової перфузії;
- поліпшення біоелектричної активності в мозку.

Окрім того, були опубліковані результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого пілотного дослідження за участю пацієнтів із легкою та помірною деменцією Альцгеймерівського типу (Alvarez et al., 1999). Цитиколін сприяв значному поліпшенню когнітивної здатності за шкалою оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS) у пацієнтів із позитивним генотипом APOE  $\epsilon$ 4. L. Feng et al. (2017) встановили, що лікування цитиколіном може зумовлювати поліпшення зв'язності мережі мозолистого тіла у пацієнтів із лейкоареозом.

Деякі науковці виступають за використання багатофакторного лікування, що включає цитиколін, у пацієнтів із дегенеративною деменцією (Soto et al., 1993; Sacabelos et al., 2000). I.A. Zhuravin et al. (2015) продемонстрували, що активність у сироватці крові ацетилхолін-, бутирилхолінестерази та непрілізину впливає на рівень когнітивної дисфункції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА) і може використовуватися як прогностичний біомаркер прогресування деменції та ефективності терапії цитиколіном.

M. Fioravanti та M. Yanagi (2005) у систематичному огляді 14 досліджень вивчали ефекти цитиколіну порівняно із плацебо при терапії когнітивних, емоційних та поведінкових дефіцитів, пов'язаних із хронічними мозковими порушеннями у літніх осіб. Пацієнти основної групи приймали цитиколін протягом періоду від 20 днів до 3 місяців. Результати були отримані в семи випробуваннях із загальною кількістю 790 суб'єктів. У шістьох дослідженнях повідомлялося про тестування пам'яті в 675 хворих із когнітивним дефіцитом, пов'язаним із порушенням мозкового кровообігу; метааналіз функції пам'яті виявив однорідні результати щодо статистично важливого позитивного впливу на пам'ять.

Поведінку оцінювали за допомогою двох різних шкал у восьми випробуваннях за участю 844 пацієнтів. Результати засвідчили позитивну дію цитиколіну на поведінку при використанні моделі з випадковими ефектами. Докази впливу на загальне враження були сильнішими: відношення шансів за методом Пето становило 8,89 (95% довірчий інтервал 5,19-15,22) щодо поліпшення стану суб'єктів, які отримували цитиколін.

На особливу увагу заслуговує те, що вплив цитиколіну переважно асоціювався з меншою кількістю несприятливих ефектів, ніж плацебо, але результат не був статистично значущим.

S.I. Deutsch et al. (2008, 2013) вивчали асоціацію цитиколіну та галантаміну при шизофренії. Також нещодавно повідомлялося

про позитивні ефекти цитиколіну щодо профілактики післяопераційної когнітивної дисфункції під час тотальної внутрішньовенної анестезії (Shmelev, Neimark, 2013; Shestakova et al., 2014). У дослідженні Z. Li et al. (2016) продемонстровано дію цитиколіну як допоміжної терапії при легкому когнітивному порушенні, зумовленому хворобою Паркінсона. О.Е. Коваленко та О.В. Литвин (2017) показали, що лікування препаратом у хворих на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію та супутній гіпотиреоз сприяє істотному поліпшенню ефективності електрогенезу мозку.

S. Putignano et al. (2012) представили результати дослідження VITA, присвяченого оцінці ефективності цитиколіну в пацієнтів літнього віку, що страждали на ступор, пов'язаний зі складним геріатричним синдромом. Було виявлено, що ключові показники ефективності після лікування поліпшилися.

У випробуванні IDEALE оцінювали ефективність та безпеку цитиколіну в літніх пацієнтів із легким порушенням судинних когнітивних функцій (Cotroneo et al., 2013). Хворі основної групи отримували пероральний цитиколін у дозі 1 г/добу протягом дев'ятих місяців. Оцінка за MMSE незначно поліпшилася після лікування препаратом, тоді як між дослідницькою та контрольованою групами було виявлено значущу різницю протягом 3 та 9 місяців. У межах спостереження цитиколін був ефективним та добре переносився пацієнтами з незначним порушенням судинних когнітивних функцій.

Також були опубліковані дані дослідження CITRIVAD, присвяченого ефективності комбінації перорального цитиколіну та ривастигміну в пацієнтів із ХА та деменцією змішаного типу (Castagna et al., 2016). Результати показали ефективність та безпеку комбінованого лікування порівняно з монотерапією ривастигміном щодо уповільнення прогресування хвороби – як при ХА, так і при деменції змішаного типу. P. Gareri et al. (2017) довели, що комбінація цитиколіну з інгібітором ацетилхолінестерази була ефективнішою, ніж лише інгібітор ацетилхолінестерази у пацієнтів із ХА.

Інфаркти головного мозку є важливим фактором ризику розвитку когнітивних порушень та деменції судинного генезу (Jaillard et al., 2010). У цьому контексті J. Alvarez-Sabín et al. (2013) провели дослідження з метою оцінки профілю безпеки та ефективності тривалого введення цитиколіну для зменшення когнітивного погіршення в осіб з ішемічним інсультом в анамнезі. Когнітивні функції поліпшилися через 6 та 12 місяців після інсульту серед усіх пацієнтів, найкращі результати були при тестуванні уваги та функції часової орієнтації. Автори дійшли висновку, що лікування цитиколіном протягом одного року в даній когорті хворих є безпечним та ефективним щодо поліпшення когнітивного статусу після інсульту.

Надалі автори опублікували результати зазначеного дослідження після двох років лікування цитиколіном (Alvarez-Sabín et al., 2016). Вік і відсутність терапії цим препаратом були пов'язані з гіршою якістю життя. Використання цитиколіну сприяло значущому поступовому поліпшенню когнітивного статусу під час спостереження ( $p=0,005$ ).

Інші дослідники також повідомили про корисні ефекти цитиколіну при лікуванні когнітивних порушень після інсульту (Lobjanidze et al., 2010; Maslarov, 2016). J. Leon-Carrion et al. (2000) спостерігали позитивні ефекти цитиколіну в серії випробувань щодо посттравматичних порушень пам'яті. Ефективність лікарського засобу підтверджено при терапії посттравматичних когнітивних порушень, а також він сприяє підвищенню виживаності (Wortzel, Arciniegas, 2012; Spiers, Hochanadel, 1999).

Цитиколін може демонструвати більшу ефективність при легких когнітивних розладах та у випадках, пов'язаних із судинними патологіями (Grieb, 2015; Parnetti et al., 2007; Gareri et al., 2015; Farooq et al., 2017; Mimenza et al., 2017). Крім того, препарат впливає на деякі нейрофізіологічні та нейроімунологічні зміни. З часом дозування цитиколіну збільшували, причому 1 г/добу є рекомендованою дозою останніми роками. Біодоступність перорального препарату майже еквівалентна такій при парентеральному введенні (Agut et al., 1983). У сучасних дослідженнях було застосоване пероральне введення лікарського засобу, що є зручнішим для пацієнтів.

## Висновки

Цитиколін є важливим проміжним продуктом синтезу фосфатидилхоліну, активізує біосинтез структурних фосфоліпідів нейронних мембран, посилює інтенсивність процесів обміну в мозку та діє на рівні різних нейромедіаторів. Цитиколін поліпшує ефективність навчання та пам'яті в дослідженнях на тваринних моделях. Це безпечний препарат без системних холінергічних ефектів, що добре переноситься пацієнтами. Цитиколін захищає мозок від ішемії за рахунок його нейропротекторної дії, а також впливає на нейрорепаративні механізми (Gareri et al., 2015; Alvarez-Sabín, Román, 2013). Ці фармакологічні характеристики та плейотропний механізм дії цитиколіну свідчать, що він може бути ефективним для лікування когнітивних розладів. У пацієнтів із судинними порушеннями когнітивної сфери препарат поліпшує когнітивну функцію, тоді як в осіб із дегенеративними процесами (деменцією) здатний зупинити прогресування захворювання. Про серйозні побічні реакції, пов'язані з цитиколіном, не повідомлялося, тому він може бути застосований для емпіричної терапії пацієнтів (Milani, 2013; Rajguru et al., 2014; Secades, 2015).

Підготувала **Маргарита Марчук**

UA/CIT/0320/0012

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»



# ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

## ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Лауреат національних рейтингів «Панацея» 2007, 2010, 2012, 2013 років



### Достовірно збільшує вірогідність повного відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту<sup>1</sup> та черепно-мозкової травми<sup>2,3</sup>

**Діюча речовина:** citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін стимулює функціонування таких мембранних механізмів, як робота іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін виявляє протинабрякові властивості, які сприяють реабсорбції набряку мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та їх неврологічні наслідки. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або інших компонентів препарату. Високий тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку психіки: галюцинації. З боку нервової системи: сильний головний біль, запаморочення. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, епізодична діарея. З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, почервоніння, кропив'янку, екзантему, пурпуру. Загальні розлади: озноб, набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neuro Sci 1991; 103:519–525. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Цераксон®.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/СТП/1219/0035

