

Цитиколін підвищує шанси на незалежність пацієнтів після черепно-мозкової травми: систематичний огляд і метааналіз

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) у всьому світі набуває епідемічного масштабу. До травм голови схильні як люди похилого віку (здебільшого через падіння), так і молодь; причини таких травм можуть бути різними: дорожно-транспортні пригоди, напади або нещасні випадки, пов'язані зі спортом і роботою [1, 2]. З початком повномасштабного вторгнення в Україні окремою проблемою постала бойова ЧМТ. Багато пацієнтів після перенесених травм голови набувають різного ступеня інвалідності, тому наслідки ЧМТ пов'язані з величезним тягарем для охорони здоров'я, суспільства та економіки [3].

Вважають, що краще розуміння складної патофізіології травматичного ушкодження нервової тканини допоможе зменшити частоту асоційованих із ЧМТ ускладнень. Зміни цілісності клітинної мембрани, а також порушення ліпідного обміну можуть зумовити загибель клітин після ЧМТ (як це відбувається за ішемічних уражень головного мозку). Важлива роль ліпідів у клітинній сигналізації та фізіології тканин була продемонстрована при багатьох розладах і травмах центральної нервової системи, пов'язаних із порушенням регуляції метаболізму [4]. Фосфоліпіди на основі холіну беруть участь у підтримці структурної цілісності мембран нейронів і гліальних клітин; водночас фосфоліпіди – важливий компонент різних біохімічних шляхів, як-от синтез нейромедіатора ацетилхоліну [4]. **Отже, терапевтичний підхід, заснований на захисті та регенерації клітинних мембран, нормалізації метаболізму ліпідів, може виявитися корисним як нейропротекторна стратегія в пацієнтів після перенесеної травми голови.** Нейропротекція активно застосовується як підхід до відновлення пацієнтів із ЧМТ серед інших напрямів лікування, як-от контроль за внутрішньочерепним тиском, нейромоніторинг та усунення пароксизмальної симпатичної гіперактивності [5].

Серед нейропротекторних препаратів, що застосовуються для лікування ішемії мозку, слід виокремити цитиколін [6]. Цитиколін (цитидин 5'-дифосфоліпід, або CDP-холін) – ендогенна сполука, яка бере участь у біосинтезі фосфатидилхоліну, що є основним ліпідом нейронних мембран. У численних експериментальних роботах показано, що екзогенне введення цитиколіну сприяє синтезу фосфоліпідів, відновленню структури та функції клітинних мембран, що робить його нейропротекторним / нейровідновлювальним засобом у лікуванні розладів, пов'язаних з ішемією мозку [7, 8]. Цитиколін чинить плейотропний вплив на молекулярні події, залучені до патофізіології ішемії та травми головного мозку; широко використовується як нейропротекторне лікування інсульту і травм голови, а також наслідків обох захворювань [8].

Метою роботи колективу дослідників під керівництвом Хуліо Секадеса [9] було оцінити вплив терапії цитиколіном на функціональні результати лікування пацієнтів із ЧМТ (набуття ними незалежності від стороннього догляду) за допомогою систематичного огляду та метааналізу порівняльних досліджень.

Матеріали та методи

Цей систематичний огляд проводився відповідно до методологічних стандартів Кокранівської співпраці [10] і ґрунтувався на протоколі (CRD42021238998), внесеному до Міжнародного реєстру систематичних оглядів PROSPERO (доступ за таким посиланням: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO> [11]). При складанні звіту дотримувалися вказівок щодо належної звітності для систематичного огляду та метааналізу (PRISMA) [12].

До огляду включали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), порівняльні випробування, когортні дослідження пацієнтів чоловічої та жіночої статі будь-якого віку з діагнозом ЧМТ, у яких лікування розпочиналося в перші 24 год після травми і включало цитиколін (незалежно від того, чи порівнювали його з іншим активним лікуванням). Умовою включення дослідження до огляду було надання результатів щодо

Таблиця. Характеристики включених до аналізу досліджень, у яких вивчали вплив цитиколіну на функціональні наслідки в пацієнтів із ЧМТ

Дослідження	Рік	n	Тяжка ЧМТ	Контроль	Доза, спосіб введення	Оцінюваний результат
Misbach et al. [18]	1978	80	від помірної до тяжкої	плацебо	300 мг в/в 14 днів	рівень одужання на 14-й день
Richer et al. [22]	1980	60	тяжка	плацебо	750 мг в/в або в/м 20 днів	GOS на 3-й міс
Cohadon et al. [23]	1982	60	тяжка	плацебо	750 мг в/в або в/м 20 днів	GOS на 2-й міс
Lecuire et al. [24]	1982	25	від помірної до тяжкої	меклофенонксат	750 мг в/в 10 днів	глобальне одужання на 10-й день
Lecuire [25]	1985	40	від помірної до тяжкої	пірацетам	750 мг в/в 10 днів	глобальне одужання в 1-й міс
Raggueneau et al. [15]	1988	921	тяжка	контроль	500-750 в/в 20 днів	GOS у 1-й міс
Calatayud et al. [19]	1991	216	від помірної до тяжкої	контроль	3-4 г в/в 4 дні, 2 г п/о 26 днів	GOS на 3-й міс
Lozano [20]	1991	78	від помірної до тяжкої	контроль	3-6 г в/в одноразово	GOS у 1-й міс
Zafonte et al. [17]	2012	1070	легка ускладнена, помірна, тяжка	плацебо	2 г п/о 90 днів	GOSe на 6-й міс
Krishna et al. [21]	2012	87	від помірної до тяжкої	плацебо	2 г п/о 60 днів	GOS на 90-й день
Trimmel et al. [16]	2018	134	тяжка	контроль	3 г в/в 21 день	GOSe на 6-й міс

незалежності чи функціонального результату пацієнтів після ЧМТ. Незалежність визначали як здатність виконувати майже всі дії повсякденного життя без сторонньої допомоги. До випробування залучили пацієнтів з ускладненнями легкої ЧМТ (визначалося як пацієнти з початковим рівнем 13-15 балів за шкалою коми Глазго (GCS) та з деякими ураженнями на комп'ютерній томографії), з ЧМТ середньої тяжкості (GCS 9-12) і з тяжкою ЧМТ (GCS 3-8). Не розглядалися дослідження, в яких брали участь лише хворі з неускладненою легкою ЧМТ.

Пошук досліджень проводили в базах даних OVID-Medline, EMBASE (доступ через OVID), Google Scholar, Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL) і вебсайті ClinicalTrials.gov Національного інституту охорони здоров'я США (від дати заснування до січня 2021 року) з використанням відповідної контрольованої лексики та вільних пошукових термінів. Для оцінки ризику систематичної помилки у включених дослідженнях використовували відповідні інструменти Кокранівської співпраці. Для рандомізованих досліджень застосовували інструмент RoB2 v.7 [13], для нерандомізованих – ROBINS-I [14].

Основним аналізованим показником ефективності була незалежність пацієнтів наприкінці запланованого клінічного дослідження. За наявності аналізували оцінки за Шкалою результатів Глазго / розширеною шкалою результатів Глазго (GOS/GOSe).

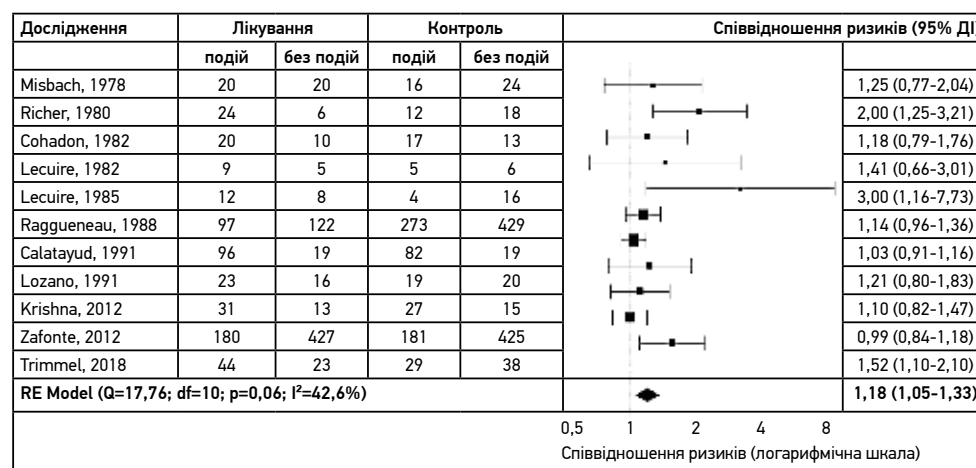


Рис. Результати основного метааналізу на основі моделі випадкових ефектів
Примітка: сумарне співвідношення ризиків (1,18) свідчить про те, що ймовірність клінічного результату у вигляді незалежності пацієнта після ЧМТ була на 18% вищою за умов застосування цитиколіну.

Характеристики досліджень представлено в таблиці. З 11 випробувань 2 були когортними [15, 16], 7 – РКД, у яких порівнювали цитиколін із плацебо чи контрольною групою [17-23], 1 РКД, у якому порівнювали цитиколін із меклофенонксатом [24], ще в 1 РКД порівнювали цитиколін із пірацетамом [25]. У всіх дослідженнях оцінювався вплив цитиколіну на відновлення пацієнтів з ускладненою легкою ЧМТ, середньої тяжкості чи тяжкою ЧМТ. Найстаріше випробування було опубліковано в 1978 році, а останнє дослідження – в 2018 році. Така розбіжність може бути джерелом неоднорідності отриманих результатів через покращення лікування ЧМТ протягом цього періоду, що виправдовує аналіз на основі моделі випадкових ефектів.

До випробування загалом залучили 2771 пацієнта, яким цитиколін застосовувався в дозах від 300 мг до 6 г. Тривалість лікування коливалася від 10 до 90 днів. Препарат вводили внутрішньовенно (в/в) в 6 дослідженнях, в/в або внутрішньом'язово (в/м) – у 2 випробуваннях, в/в із подальшим пероральним прийомом – в 1 дослідженні, лише перорально (п/о) – в 2. У всіх 11 випробуваннях вивчали рівень незалежності пацієнтів, хоча оцінювання проводилося в різний час.

Методологічна якість включених рандомізованих досліджень, за результатами оцінки інструментом RoB2, була досить високою (з низьким ризиком систематичної помилки). Згідно з інструментом оцінки ROBINS-I для нерандомізованих досліджень, 2 випробування, включено до цього метааналізу, мали низький або помірний ризик систематичної помилки. Однією з головних відмінностей між дослідженнями були стандарти лікування ЧМТ, які з часом змінювалися.

Синтез результатів

Оцінку ефекту цитиколіну у вигляді співвідношення ризиків із відповідними довірчими інтервалами представлено на рисунку. Усі результати безпосередньо отримано з оригінальних публікацій. **Застосування цитиколіну асоціювалося зі значно вищим рівнем незалежності пацієнтів** (RR 1,18; 95% ДІ від 1,05 до 1,33; I² 42,6%). Додатково проведені аналізи OR і RD в обох випадках надали результати, які відповідали отриманому RR (OR 1,56; 95% ДІ від 1,15 до 2,12; RD 0,12; 95% ДІ від 0,04 до 0,19). Отже, ймовірність сприятливої події (клінічного результату у вигляді незалежності пацієнта) була **на 18% вищою за умов застосування цитиколіну**. Отриманий показник гетерогенності досліджень I² був незначним, але значущим (42,6%). Однак оцінки ефекту цитиколіну за моделлю фіксованих ефектів надали схожі результати.

Жоден зі скоригованих аналізів не виявив значущих відмінностей, тому автори не змогли знайти зв'язку між клінічним результатом і дозою цитиколіну чи способом введення препарату.

Значущість впливу цитиколіну на шанси здобуття пацієнтами незалежності зберігалася, коли окремо проаналізували лише результати РКД (RR 1,16; 95% ДІ від 1,01 до 1,33; I² 39,4%). Автори класифікували отримані результати за критеріями GRADE як докази помірної достовірності.

За даними рандомізованих досліджень, не було різниці в рівнях смертності пацієнтів. Тільки в дослідженні Trimmel і співавт. [16] описано значне зниження смертності хворих із тяжкою ЧМТ, які отримували лікування цитиколіном. Окрім того, за результатами жодних із включених досліджень не повідомлено про будь-які серйозні проблеми безпеки, пов'язані з цитиколіном.

Обговорення та висновки

Даний метааналіз показав, що в майже 2800 пацієнтів із ЧМТ у гострій фазі лікування цитиколіном було пов'язане зі значним покращенням рівня незалежності [9].

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Завідувачка кафедри нервових захворювань і нейрохірургії факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Людмила Антонівна Дзя

– Бойова ЧМТ – пріоритетна та соціально значуща проблема сучасної української медицини. Бойова ЧМТ суттєво відрізняється від побутової травми мирного часу за біомеханізми, структурою уражень черепа і головного мозку та їхніми наслідками. Вибухи спричиняють ушкодження тіла людини шляхом складної комбінації чинників. Первинне ушкодження є результатом проходження початкової хвилі підвищеного та зниженого тиску через м'які тканини (т. зв. баротравма). Проникні поранення уламками належать до вторинних ушкоджень. Третинне ушкодження виникає унаслідок прискорення та гальмування тіла людини та його зіткнення з іншими об'єктами. Четвертинне ушкодження може бути наслідком термічної травми та вдихання токсичних газів. Найпоширенішими за умов сучасної війни є множинні рани, спричинені фрагментами вибухового пристрою, які зумовлюють ушкодження одразу декількох анатомічних зон. Шляхи поширення вибухової хвилі всередині черепа можуть бути досить складними, а головний мозок

реагує на хвилі тиску як неоднорідна маса. Первинна баротравма мозку взагалі маловивчена. Зовнішні ознаки ушкодження, як-от розрив барабанної перетинки, не завжди корелюють з тяжкістю ураження нервових структур. Усе це зумовлює складність бойової ЧМТ як у плані діагностики уражень, так і щодо підходів до лікування та реабілітації.

Структурні зміни в нервовій тканині при вибуховій травмі включають ураження мембран, мітохондрій, активних зон аксон-дендритних синапсів, набухання острівців гліальних клітин, розширення міжклітинних просторів, хроматолітичні зміни нейронів та їхній апоптоз, активацію мікроглії, деформацію мієліну. Активація мікроглії й астроцитів спричиняє хронічне запалення та порушення метаболізму, які, своєю чергою, зумовлюють вторинні ушкодження клітинних мембран, мітохондрій, ДНК, дендритів, синапсів нейронів. Наприклад, гіперглікемія, яка виникає протягом декількох хвилин після первинного ушкодження, сприяє утворенню молочної кислоти, метаболічному ацидозу та порушенню метаболізму фосфору, що поглиблює ішемічне ураження тканин головного мозку. Молекули, які сприяють запаленню, зокрема оксид азоту, простагландини, безкисневі радикали, глутамат і цитокині, руйнують гематоенцефалічний бар'єр, зумовлюють набряк головного мозку.

Незалежно від механізму та обсягу травми перед лікарями постає таке запитання: як захистити нейрони від загибелі? Безумовно, базовими заходами для підтримки життєдіяльності мозку є корекція гемодинаміки, підтримка дихання, моніторинг та контроль внутрішньочерепного тиску, корекція глікемії, венозних порушень, усунення набряку мозку. Цитопротекція – важлива складова лікування пацієнтів із ЧМТ, що обґрунтовано впливом на вторинні метаболічні порушення (т. зв. метаболічний хаос). Але серед засобів із заявленими нейропротекторними властивостями незначна

кількість має підтверджену клінічну ефективність. До перевірених засобів належить цитиколін, зокрема, представлений в Україні вітчизняним виробником під назвою Нейроксон®. Ефективність цитиколіну добре вивчена при різних захворюваннях та станах у неврології, нейрохірургії. Уже не перший метааналіз надає переконливі докази ефективності цитиколіну за ЧМТ.

Цитиколін чинить такі ефекти:

- захищає і відновлює клітинні мембрани;
- стимулює холінергічну нейротрансмісію;
- сприяє нейрональному синаптогенезу;
- знижує апоптоз нейронів при ішемії;
- стимулює синтез і гальмує катаболізм мозкових фосфоліпідів;
- захищає від ушкоджень ферменти, які беруть участь в енергетичному обміні мозку;
- збільшує синтез РНК;
- підтримує енергетичний баланс;
- діє синергічно з АТФ.

Доказова база, отримана з контрольованих клінічних досліджень та метааналізів, дозволяє дійти висновку, що призначення препарату Нейроксон® у складі комплексної терапії є доцільним з 1-ї доби в пацієнтів із бойовою ЧМТ.

На відміну від інших цитиколінів, що представлені на ринку України, Нейроксон® – вітчизняний цитиколін, виготовлений із субстанції провідного японського виробника KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. Усі форми випуску препарату Нейроксон® мають доведену клінічну ефективність та еквівалентність оригінальному цитиколіну [29-31], що надає впевненості в прогнозованому результаті лікування. Нейроксон® – понад 10 років досвіду та довіри у відновленні мозку.

Результати трактуються як докази помірно достовірності згідно із критеріями GRADE.

З огляду на значний тягар захворювання, пов'язаний із помірною та тяжкою ЧМТ, існує потреба в покращенні підходів до надання допомоги постраждалим пацієнтам. Незважаючи на поліпшення лікування ЧМТ останніми роками, рівень смертності та інвалідизації залишається високим. Запалення, зміни цілісності клітинної мембрани та порушення метаболізму фосфоліпідів залучені до патогенезу ЧМТ. Результати численних досліджень [4, 6] показали, що цитиколін має нейропротекторні та нейровідновлювальні властивості, як-от:

- нормалізація або стабілізація ушкоджених клітинних мембран нейронів (тобто вмісту та функції фосфоліпідів, іонного обміну);
- відновлення деяких ферментативних активностей;
- зменшення утворення шкідливих вільних жирних кислот і вільних радикалів;
- покращення нейротрансмісії та церебрального метаболізму;
- протизапальні й антиоксидантні властивості;
- підвищення цілісності гематоенцефалічного бар'єра;
- прискорене розсмоктування набряку мозку та зменшення об'єму ішемічних уражень;
- пригнічення апоптозу;
- посилення властивостей нейрорепарації та нейропластичності.

Отже, з огляду на його біохімічні, фармакологічні та фармакокінетичні характеристики цитиколін слід розглядати як потенційно корисний препарат для лікування пацієнтів із ЧМТ. Нейропротекторну дію цитиколіну не слід обмежувати хворими із ЧМТ; натомість можна поширити на пацієнтів з іншими неврологічними захворюваннями [8], про що свідчать деякі дослідження, включаючи когнітивні ускладнення, пов'язані з COVID-19, розсіяний склероз і деменцію [26-28].

Основним обмеженням цього метааналізу була передбачувана неоднорідність включених досліджень [9]. Це стало результатом помітних покращень у веденні пацієнтів із ЧМТ за чотири десятиліття. Старі невеликі випробування можуть переоцінювати розмір ефекту, хоча кількість цих досліджень занадто мала, щоб читати значний вплив на загальний результат. З іншого боку, цей метааналіз є найбільшим з опублікованих на сьогодні; в ньому аналізувалися рівень незалежності пацієнтів, клінічний результат, який був чітко визначений у включених дослідженнях.

Отже, метааналіз [9] надав нові докази переваг цитиколіну в поєднанні зі стандартом лікування стосовно здобутого рівня незалежності пацієнтів з ускладненою ЧМТ легкого, середнього та тяжкого ступенів. Ця користь не залежить від дози та способу введення цитиколіну.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



НЕЙРОКСОН®

NEUROXON®

ЮВЕЛІРНЕ ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ

Міжнародне непатентоване найменування: citicoline®

Показання*: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу, Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання***: підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції***: побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10 000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової системи: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж; ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм***: у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньочерепного введення 30 крапель/хв. **Особливості застосування для пероральних форм***: пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксibenзоат і пропілпарагідроксibenзоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (засвичай сповільненого типу). **Виробники***: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139) — Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; АТ «Галич-фарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) — Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування.

*Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація наведена у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкції для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. РПЛ: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02, не обмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01, не обмежений з 15.02.2017; UA/13305/01/01, не обмежений з 10.08.2018 р. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.09.2023 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM