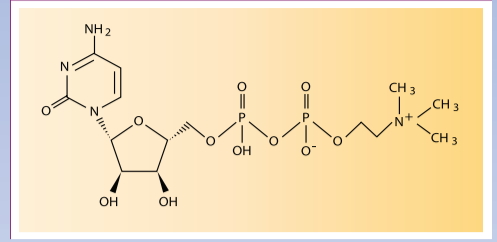


Цитиколін (ЦДФ-холін, холина дифосфат, цитидин-5'-дифосфохолін) – сложная органическая молекула, играющая важнейшую роль в биосинтезе фосфолипидов клеточных мембран.

Цитиколін

Монографія



Цитиколін належить до нуклеотидів, що грають важливу роль в метаболізмі кліток. В експериментах на тваринах і в клінічних дослідженнях з участю різних категорій пацієнтів було продемонстровано холінергічне і нейропротекторне дієвство екзогенного цитиколіну. При пероральному застосуванні цитиколін здатний покращувати структурну цілісність і функціональні здатності нейронних мембран і таким чином сприяти їх відновленню. Результати експериментальних і клінічних досліджень показали, що цитиколін може зменшувати когнітивний дефіцит і покращувати постінсультну реабілітацію, а також надавати сприятливі ефекти при травмах головного і спинного мозку, неврологічних і офтальмологічних захворюваннях.

Біохімія

Цитиколін є триметильованим азотистим основою, що бере участь у трьох важливих шляхах метаболізму: синтезі фосфолипідів через фосфорилхолін, синтезі ацетилхоліну і окисленні до бетаїну, який є донатором метильових груп. В організмі формується ендогенний цитиколін з холіну, який виступає лімітуючим фактором для синтезу фосфатидилхоліну – головного фосфолипіду мембран. З цитидину (основного компонента РНК) в цитоплазмі утворюється цитидинтрифосфат (ЦТФ). В ході метаболічних перетворень цитиколіну холін фосфорилується під дією фермента холінкінази; синтезується в результаті фосфорилхолін, який з'єднується з ЦТФ, і утворюється цитиколін. В результаті цитиколін з'єднується з діацилглицеролом, утворюючи фосфатидилхолін; каталізатором цієї реакції є фосфотрансфераза.

Екзогенний цитиколін піддається гідролізу в тонкому кишечнику і легко всмоктується в вигляді холіну і цитидину, після чого вступає в різні шляхи біосинтезу, в яких використовується як проміжне зв'язування. Через цитиколін здійснюється захист фосфолипідів мембран від пошкодження.

Фармакокінетика

Цитиколін є водорозчинним зв'язуванням з біодоступністю більше 90%. В фармакокінетичних дослідженнях з участю здорових дорослих було показано, що після перорального прийому цитиколін швидко і практично повністю всмоктується, при цьому со стулом виводиться менше 1% прийнятої дози. Крива концентрації цитиколіну в плазмі має двохфазний характер: через 1 ч після прийому спостерігається перший пік, через 24 ч – більш виражений другий пік. Цитиколін метаболізується в стінці кишечника і в печінці. Під дією гідролізу екзогенного цитиколіну в стінці кишечника утворюються холін і цитидин. Після всмоктування ці зв'язування розподіляються по організму, поступають в системний кровотік для використання в різних шляхах біосинтезу і проникають через гематоенцефалічний бар'єр до наступного ресинтезу цитиколіну в головному мозку.

Фармакокінетичні дослідження з використанням ¹⁴C-цитиколіну показали, що виведення цитиколіну здійснюється в основному з видихаємим CO₂ і мочою в дві фази, що відповідають двохфазним пікам концентрації в плазмі. Період напіввиведення цитиколіну становить 56 ч для CO₂ і 71 ч для екскреції з мочою.

Механізми дієвства

Предшественник фосфолипидов

Доказательства роли цитиколіну як предшественника фосфатидилхоліну були отримані в дослідженнях на тваринах. Головной мозок використовує холін переважно для синтезу ацетилхоліну, що обмежує кількість холіну, доступного для продукції фосфатидилхоліну. В умовах підвищеної потреби в ацетилхоліні, а також при низьких запасах холіну в головному мозку фосфолипідів мембран нейронів можуть катаболізуватися для забезпечення необхідних кількостей холіну. Таким чином, екзогенний цитиколін допомагає зберегти структурну і функціональну цілісність мембран нейронів.

В дослідженні *in vitro* цитиколін в високих концентраціях стимулював мозгову ацетилхолінестеразу і Na⁺/K⁺-АТФазу. Цей ефект здійснюється передположително за допомогою біоконверсії цитиколіну в фосфатидилхолін.

Репарация мембран нейронов

Цитиколін вивчається як засіб лікування пацієнтів, перенеслих інсульт. Передпологаємими механізмами дієвства препарату у цієї категорії хворих є:

- репарация мембран нейронов путем повышения синтеза фосфатидилхоліну;

- восстановление поврежденных холинергических нейронов посредством усиления выработки ацетилхоліну;
- снижение продукции свободных жирных кислот в области инсультиндуцированного повреждения нервов.

Цитиколін є проміжним зв'язуванням для синтезу не тільки фосфатидилхоліну, а і сфінгомієліну – другого важливого фосфолипідного компонента мембран нейронів. Доказано, що цитиколін здатний відновлювати рівні сфінгомієліну, знижені після ішемії.

Цитиколін також відновлює рівні кардіоліпіну – фосфолипідного компонента внутрішньої мембрани мітохондрій. Механізм цього дієвства залишається невідомим, однак наявні дані свідчать про те, що цитиколін інгібує ферментний гідроліз кардіоліпіну фосфоліпазою А₂. В експерименті на тваринах цитиколін знижує продукцію гідроксильних радикалів після ішемії і реперфузії, що також вказує на зниження активності фосфоліпази.

Влияние на бета-амилоид

В настоящее время получены доказательства того, что цитиколін перешкоджає відкладенню бета-амілоїду – нейротоксичного білка, передположително граючого центральну роль в патології хвороби Альцгеймера (БА). Для БА характерно формування амілоїдних бляшек і нейрофібрилярних клубків в гіпокампі. Виразеність когнітивної дисфункції і нейродегенерації при даному захворюванні пропорційна відкладенню бета-амілоїду. У крыс цитиколін протидієвствовав дегенерації нейронів гіпокампа, індуцированої інтрагіпокампальним введенням бета-амілоїду, при цьому зменшалось кількість кліток в стані апоптозу. Крім того, під дією цитиколіну у крыс краще зберігалась інформація в пам'яті, що оцінювалось з допомогою навчаючих завдань пасивно-го уникнення.

Влияние на нейротрансмиттеры

Доказательства способности цитиколіну покращувати вивільнення норадреналіну у людини були отримані в дослідженні, показавши, що цитиколін підвищує в мочі рівні 3-метокси-4-фенілгліколю – метаболіту норадреналіну (Lopez et al., 1986).

У крыс цитиколін, назначаемый в дозі 100 мг/кг/сут в течение 7 днів, підвищує в головному мозку рівні нейротрансмиттерів: норадреналіну – в корі головного мозку і гіпоталамусі, дофаміну – в полосатом тілі, серотоніну – в корі головного мозку, полосатом тілі і гіпоталамусі. В експериментах на крысах також було встановлено, що цитиколін посилює вивільнення дофаміну в головному мозку, передположително за допомогою стимуляції вивільнення ацетилхоліну.

Клинические показания

Постинсультная реабилитация

Експериментальні дослідження на тваринах допомогли уточнити вірогідні механізми дієвства цитиколіну при інсульті. Після ішемії головного мозку в нем порушується синтез фосфатидилхоліну. Цитиколін підвищує рівні фосфатидилхоліну шляхом посилення активності лімітуючого його синтезу фермента. По даним досліджень *in vitro*, цитиколін забезпечує нейропротекцію після ішемії завдяки зниженню рівня глутамату і підвищенню концентрації АТФ в головному мозку.

Ишемический инсульт. Цитиколін широко вивчається в контрольованих дослідженнях з участю пацієнтів, перенеслих інсульт. В багатоцентровому плацебо контрольованому дослідженні оцінювали ефекти цитиколіну у 272 інсультних хворих, що перебували в гострій фазі інфаркту головного мозку з умеренно-тяжкими порушеннями і перебували в свідомості (Tazaki et al., 1988). Пацієнти групи активної терапії (n=133) отримували цитиколін внутрішньо 1 г/сут на протязі 14 днів. По порівнянню з відповідним показателем у 139 хворих групи плацебо у пацієнтів групи цитиколіну рівень свідомості значно покращився. Після 14 днів лікування покращення відмічено у 54% учасників, що отримували цитиколін, і у 29% пацієнтів, що отримували плацебо.

В інших дослідженнях цитиколіну у постінсультних хворих були отримані приблизно такі ж результати, в частині в стосовно прискорення реабілітації з покращенням таких параметрів неврологічної функції, як м'язова сила, здатність самостійно передвигатися і когнітивні здатності. Недавній проведений метааналіз цих досліджень показав, що початок терапії цитиколіном не пізніше перших 24 ч від розвитку симптомів інсульту підвищує вірогідність повного відновлення через 3 міс (Davalos et al., 2002).

В багатоцентровому подвійному слепому контрольованому дослідженні, проведенному Групою по вивченню цитиколіну при інсульті (CSSG), оцінювали ефекти цитиколіну, назначаемого перорально, у 259 пацієнтів з інсульті (Clark et al., 1997). Три дози цитиколіну (500, 1000 і 2000 мг) назначали хворим (n=65 в кожній з трьох груп) в межах 24 ч від розвитку симптомів інсульту; пацієнти четвертої групи отримували плацебо. Лікування продовжувалося 6 нед з наступним спостереженням також в течение 6 нед. Головною клінічною кінцевою точкою було змінення індексу неврологічної функції Barthel. Дополнительно определяли изначальную оценку по NIHSS (шкале инсульта Национального института здоровья – NIH) с целью уменьшения влияния изначальных различий в тяжести инсульта. Через 12 нед у пацієнтів, що отримували 500 або 2000 мг цитиколіну, вірогідність відновлення після перенесеного інсульту була в 2 рази вище порівнянню з такою у більшій групі плацебо.

Геморрагический инсульт. Ефективність і безпеку цитиколіну оцінювали в подвійному слепому плацебо контрольованому дослідженні з участю 38 хворих з геморагічним інсульті, який звичайно має худший прогноз порівнянню з ішемічним (Secades et al., 2006). Пацієнти отримували цитиколін 1000 мг або плацебо кожні 12 ч в течение 2 нед в вигляді повільної внутрішньовенної інфузії або, якщо пацієнт міг глотати, перорально. Частота побічних ефектів між групами не відрізнялась. Ефективність лікування визначали через 3 міс на основі кількості пацієнтів, що відновили свою функціональну незалежність згідно оцінці по модифікованій шкалі Rankin. Незалежними стали 5 пацієнтів в групі цитиколіну і лише 1 хворий в групі плацебо (збільшення вірогідності відновлення в 5,38 раз; 95% довірливий інтервал 0,55-52,4).

Когнитивный дефицит

Расстройства памяти/сосудистая деменция

Расстройства памяти у пожилых людей могут быть связаны со снижением продукции нейротрансмиттеров, нарушениями кровотока (сосудистая деменция) и некоторыми заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера (БА). Эффективность цитиколіну при этих состояниях, по-видимому, зависит от причины, вызвавшей расстройство.

Ефективність цитиколіну як препарату для лікування розладів пам'яті, асоційованих зі старінням, вивчали в подвійному слепому дослідженні у 84 похилих хворих з втратою пам'яті легкої і умереної ступені (Agnoli et al., 1989). Пацієнти з порушеннями пам'яті згідно оцінці по тесту MMSE щодня на протязі 6 нед отримували цитиколін 1000 мг або плацебо. Результати показали покращення ефективності запам'ятовування, при цьому здатність кодувати і структурувати інформацію і когнітивна ефективність залишились без змін. Так як ефективність запам'ятовування тісно пов'язана з увагою, дослідники прийшли до висновку, що отримані результати свідчать про вплив дофамінергічного ефекту цитиколіну (ураховуючи зв'яз між дофамінергічною стимуляцією і покращенням когнітивних механізмів, пов'язаних з увагою).

В 2002 г. Fioravanti і соавт. провели метааналіз, об'єднує результати опублікованих подвійних слепих рандомізованих клінічних досліджень цитиколіну у пацієнтів з когнітивними порушеннями і хронічними церебральними розладами. Було зроблено висновок про те, що цитиколін умерено покращує пам'ять і поведінкові функції.

Болезнь Альцгеймера

Цитиколін продемонстрував здатність покращувати когнітивні здатності у хворих з раннім початком БА.

В подвійному слепому одномісячному дослідженні 20 пацієнтів з БА щодня отримували цитиколін 1000 мг перорально або плацебо. При лікуванні цитиколіном когнітивні функції покращились в підгрупі учасників з раннім початком БА, на що вказувало невелике, але статистично значиме (p<0,005) покращення оцінки по тесту MMSE. У пацієнтів з більш пізніми стадіями захворювання оцінки MMSE знижались. Пространственно-временная ориентация улучшалась у всіх хворих, що отримували цитиколін, з більш вираженими відмінностями у пацієнтів з раннім початком БА (Saamano et al., 2004).

Ураховуючи вірогідність аутоімунної складової в патології БА, Casabelos і соавт. (1993) провели дослідження з метою оцінки впливу цитиколіну на імунні функції у пацієнтів з БА. Цитиколін в дозі 1000 мг/сут перорально назначали хворим трьох груп: з раннім початком БА, з пізнім початком БА і з мультиінфарктною деменцією;

четвертая группа была контрольной. После 3 мес лечения цитиколином наблюдалась нормализация изначально повышенных уровней интерлейкина-1β.

Травмы центральной нервной системы

Травмы головного мозга. У пациентов с травмами головного мозга цитиколин облегчает реабилитацию памяти путем восстановления кровотока в очаге повреждения (Leon-Carrion et al., 2000). В рандомизированном исследовании 216 больных с травмой головы разделили на две группы. В первой группе назначалась только стандартная терапия, во второй группе ее дополняли цитиколином 1000 мг/сут внутривенно. Количество пациентов, продемонстрировавших уменьшение когнитивных и двигательных симптомов, было выше в группе цитиколина; по показателю смертности группы не различались (Calatayud-Maldonado et al., 1991).

В небольшом двойном слепом исследовании цитиколин, назначаемый в дозе 1000 мг/сут перорально в течение месяца, достоверно по сравнению с плацебо улучшал восстановление памяти у пациентов с сотрясением головного мозга. По другим параметрам когнитивных функций группы не различались. На протяжении периода наблюдения в группе плацебо чаще встречались жалобы на посттравматические симптомы — головную боль, головокружение и шум в ушах (Levin, 1991).

Травмы спинного мозга. Эффекты цитиколина изучали в экспериментальных моделях повреждения спинного мозга. У крыс назначение цитиколина 300 мг/кг интраперитонеально через 5 мин после травмирования сопровождалось статистически значимым по сравнению с плацебо улучшением двигательных функций через 24 и 48 ч (Cakir et al., 2005). В другом экспериментальном исследовании цитиколин по эффективности улучшения неврологического восстановления после травмы спинного мозга не уступал метилпреднизолону — стандартному препарату для лечения подобных повреждений (Yucel et al., 2006).

Неврологические расстройства

Болезнь Паркинсона. Способность цитиколина проявлять дофаминергический эффект стала основанием для проведения исследования этого препарата у пациентов с болезнью Паркинсона, находившихся на терапии леводопой с ингибитором декарбоксилазы. Лечение цитиколином в дозе 500 мг/сут в виде внутримышечных инъекций сопровождалось достоверным по сравнению с плацебо уменьшением брадикинезии и ригидности; выраженность тремора не изменялась (Agnoli et al., 1982).

Болезнь Гентингтона характеризуется повышенной эксайтотоксичностью и нарушенным метаболизмом в головном мозге. Так как цитиколин оказывает влияние на эти нарушения — уменьшает эксайтотоксичность путем снижения уровней глутамата и повышения уровней АТФ в головном мозге, — он изучался в экспериментальной модели болезни Гентингтона (Mievis et al., 1944). Достоверного эффекта препарата после введения нейротоксинов с целью имитации заболевания получено не было.

Заболевания глаз: глаукома и амблиопия

Глаукома, являющаяся ведущей причиной слепоты в пожилом возрасте, сопровождается явлениями нейродегенерации, которая характеризуется апоптозом ретинальных ганглионарных клеток. Повреждение сетчатки может развиваться задолго до появления нарушений зрения. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, продолжавшемся 1 год, лечение цитиколином 1000 мг/сут внутримышечно (в виде двухмесячных курсов с перерывами 4 мес) сопровождалось улучшением ретинальной и зрительной функций у 25 из 40 пациентов с открытоугольной глаукомой (остальные 15 больных получали плацебо) (Parisi et al., 1999).

Этими же авторами было проведено исследование с подобным дизайном с участием 30 пациентов с открытоугольной глаукомой. Исследование продолжалось 8 лет, половина пациентов (15 чел) получили 16 двухмесячных курсов препарата. Цитиколин значительно улучшал визуально-вызванные потенциалы и параметры электроретинограмм по сравнению с изначальными показателями и группой плацебо (Parisi et al., 2005).

В открытом клиническом исследовании назначение цитиколина перорально в дозе 1 г/сут в режиме 2 нед лечения, затем 2 нед перерыва, после чего еще 2 нед лечения сопровождалось улучшением функции зрительного нерва (оценивалась по увеличению амплитуды и визуально-вызванных потенциалов) у 62% пациентов с глаукомой (Rejda et al., 2003).

Наиболее вероятным механизмом действия цитиколина на сетчатку является дофаминергическая стимуляция. Эта гипотеза недавно получила подтверждение в экспериментальном исследовании, в котором цитиколин увеличивал концентрацию дофамина в сетчатке у кроликов. В культуре ткани цитиколин способствовал регенерации ретинальных ганглионарных клеток.

У пациентов с амблиопией цитиколин, вводимый внутримышечно в дозе 1000 мг/сут, значительно улучшал остроту зрения (Campos et al., 1995; Porciatti et al., 1998).

Побочные эффекты и токсичность

У человека цитиколин проявляет очень низкую токсичность. В краткосрочном плацебо контролируемом перекрестном исследовании 12 здоровых добровольцев принимали цитиколин в суточной дозе 600 или 1000 мг либо плацебо в течение 5 дней подряд. Жалоба на преходящую головную боль была зарегистрирована у 4 пациентов на дозе 600 мг, у 5 на дозе 1000 мг и у 1 участника, принимавшего плацебо. Изменений или отклонений от нормы в результатах гематологических, клинико-биохимических и неврологических исследований не отмечено (Dinsdale et al., 1983).

В крупном наблюдательном исследовании Lozano и соавт. (1983) оценивали результаты лечения цитиколином 2817 пациентов в возрасте от 60 до 80 лет, страдавших старческим слабоумием и цереброваскулярной недостаточностью. В целом был зафиксирован 151 случай побочных эффектов, что составляет около 5% исследованной популяции. Наиболее частые побочные эффекты имели транзиторный характер и включали боль в желудке и диарею (102 случая). Сосудистые симптомы (гипотензия, тахи- или брадикардия) имели место в 16 случаях.

LD₅₀ для однократной внутривенной дозы цитиколина составляла 4600 и 4150 мг/кг у мышей и крыс соответственно. LD₅₀ при пероральном приеме определить не удалось — выжили все животные, получавшие максимально возможные пероральные дозы.

В 30-дневном исследовании подострой токсичности перорального цитиколина в дозах 100 и 150 мг/кг у крыс токсические эффекты отсутствовали; лабораторные параметры крови и мочи и гистологическая структура органов не изменялись.

Влияние длительного перорального приема цитиколина изучалось в эксперименте на собаках, в рацион которых вводили дозу 1,5 г/кг 1 раз в день за один прием ежедневно на протяжении 6 мес. Каких-либо токсических эффектов, также как и физиологических, биохимических, неврологических и морфологических отклонений, не наблюдали.

Дозировка

Клинические исследования показывают, что наиболее эффективные пероральные дозы цитиколина составляют 500-2000 мг/сут. Эти же дозы используются при внутривенном и внутримышечном введении.

Список литературы находится в редакции.
Alternative Medicine Review 2008; 13 (1): 50-57

Перевод с англ. **Алексея Терещенко**



НЕЙРОДАР

Citicoline

Миллиарды нейронов
можно спасти прямо сейчас

Предотвращает апоптоз клеток при ишемии¹

Восстанавливает клеточную мембрану¹

Усиливает синтез РНК в поврежденной клетке¹

Стимулирует холинергическую нейротрансмиссию¹

Доказано:

Показатели полного восстановления больных (mRS) **+24,8%**²

Восстановление показателей Индекса ежедневной активности BI (Barthel index) **+29%**²

Вероятность благоприятного исхода ишемического инсульта **+38%**²

При средней и тяжелой степени ишемического инсульта, вероятность восстановления индексов BI, mRS **+33%**²

Наилучшие показатели восстановления при приеме цитиколина в дозе 2000 мг/сут²



medicore

¹Citicoline, Pharmacological and Clinical Review, 2006 Update: Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, Volume 28, Suppl. B, September, 2006

²Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. Saver JL. Rev Neurol Dis. 2008 Fall;5(4):167-77. Review

ООО «Медикор Групп»

ул. Приречная, 27е, Киев 04213, Украина
тел./факс: (044) 581 24 45