

Х.Х. Секадес, г. Барселона (Испания)

Потенциальная роль цитиколина в постинсультной реабилитации: обзор литературы

Инсульт является самой частой причиной инвалидизации: 40% пациентов, переживших инсульт, испытывают затруднения в повседневной жизни, а у 15-30% развивается выраженная инвалидность [1]. В результате общество в целом несет тяжелые экономические потери [2]. Целью реабилитации больных, перенесших инсульт, является уменьшение выраженности функциональных ограничений. К сожалению, у значительной части пациентов полное восстановление утраченных функций невозможно [3]. Однако эффективные реабилитационные мероприятия в раннем восстановительном периоде инсульта способствуют минимизации функциональных ограничений [4]. Теоретической базой реабилитационных мероприятий являются современные данные нейронаук о процессах репарации в центральной нервной системе [5, 6]. В основе восстановления и сохранения сенсомоторных функций после инсульта прежде всего лежит феномен нейрональной пластичности, который зависит от поступающей в головной мозг проприоцептивной и экстероцептивной информации [7]. Кроме того, большое значение имеет замещение клеток в перинфарктных ишемизированных зонах и нейрогенез [8]. Для достижения наилучших результатов процесс реабилитации следует начинать как можно раньше [9], используя междисциплинарный подход [4, 10], с применением двигательных [11, 12], когнитивных [13], фармакологических [14-17], активирующих [18, 19] и нейрорегенеративных методик [20, 21]. Как известно, гиперлипидемия играет важную роль в патогенезе повреждения головного мозга при ряде заболеваний нервной системы, липиды вовлечены в клеточные сигнальные механизмы, а нарушения липидного метаболизма играют важную роль в гибели нейронов при церебральной ишемии [22, 23]. Препаратом, воздействующим на метаболизм фосфолипидов в головном мозге, а также на нейротрансмиттерную передачу, является цитиколин [24]. Данный препарат доказал свои нейрорепаративные и нейрорегенеративные свойства при ишемии головного мозга. В данной статье будет рассмотрена роль цитиколина в реабилитации пациентов после инсульта.

Экспериментальные данные

Цитиколин влияет на различные звенья ишемического каскада (рис. 1) и, помимо прочих своих эффектов, увеличивает нейрональную пластичность. Нейрорепаративный эффект цитиколина хорошо известен и многократно описывался в литературе [24]. Показано, что цитиколин уменьшает объем поражения мозга при экспериментальной ишемии и гипоксии, повышает способность к обучаемости и благоприятно влияет на память у экспериментальных животных с возрастными изменениями головного мозга. Кроме того, на разных экспериментальных моделях цитиколин продемонстрировал способность восстанавливать активность митохондриальной АТФазы и мембранной Na^+/K^+ АТФазы, подавлять активацию некоторых фосфолипаз и уменьшать выраженность отека мозга. В настоящем обзоре приведены наиболее значимые экспериментальные данные, свидетельствующие о нейрорепаративных эффектах цитиколина.

В работе О. Hurtado и соавт. [25] изучалось влияние длительного применения цитиколина на функциональный исход и морфологические изменения после инсульта. Для оценки функционального восстановления и сенсомоторных функций использовался тест со ступеньками (экспериментальному животному нужно подняться на 7 ступеней, чтобы добраться до еды) и тест со скручиванием поднятого тела (экспериментальное животное удерживается

за хвост, и регистрируется направление скручивания тела). Цитиколин назначался через 24 ч после окклюзии средней мозговой артерии в течение 28 дней, что привело к улучшению функционального исхода как в тесте со ступеньками, так и в тесте со скручиванием тела по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Для уточнения морфологических основ улучшения функции исследовались морфологические характеристики пирамидных клеток в V слое неповрежденной моторной коры с помощью окраски по Гольджи-Коксу. На фоне применения цитиколина отмечалась более высокая плотность дендритов по сравнению с физиологическим раствором. Эти результаты свидетельствуют о том, что использование цитиколина начиная с 24 ч после развития инсульта способствует увеличению пластичности нейронов и восстановлению их функций.

Функционирование нервной системы, как в норме, так и при различных патологических состояниях, обеспечивается тесным взаимодействием между нейронами и глиальными клетками [26]. Важную роль в активации нейрона играет ацетилхолин. V. Bramanti и соавт. [27] изучали влияние ацетилхолина и его предшественников (холина, цитиколина и α -глицерилфосфорилхолина) на экспрессию трансглутаминазы и циклина D1 в культурах астроцитов. Использовались метод конфокальной лазерной микроскопии с захватом монодансилкадаверина (маркера ферментной

активности) и иммунохимические методы (Вестерн-блоттинг).

С помощью конфокальной лазерной микроскопии было выявлено повышение уровня цитофлюоресценции в астроцитах на фоне применения 0,1 мкмоль холина. Введение цитиколина приводило к увеличению трансглутаминазы, причем данный эффект имел дозозависимый характер. Воздействие цитиколина в суммарной дозе 1 мкмоль в течение 14 дней на культуру астроцитов *in vitro* приводило к увеличению уровня окраски по Гольджи-Коксу. После воздействия суммарной дозы α -глицерилфосфорилхолина 1 мкмоль в течение 24 ч отмечалось повышение цитофлюоресценции как в цитозоле, так и в ядрах.

Вестерн-блоттинг выявлял повышенную экспрессию трансглутаминазы при воздействии 1 мкмоль холина или α -глицерилфосфорилхолина в течение 24 ч. В то же время применение 1 мкмоль цитиколина и ацетилхолина в течение 24 ч не влияло на уровень экспрессии трансглутаминазы. Воздействие 1 мкмоль ацетилхолина вызывало снижение экспрессии трансглутаминазы на 21-й день *in vitro*. Введение предшественника ацетилхолина *in vitro* в течение 24 ч привело к выраженному подавлению экспрессии циклина D1 и снижению экспрессии циклина D1 в астроцитах спустя 14 и 35 дней. Эти данные свидетельствуют о влиянии предшественников ацетилхолина на процессы развития и дифференцировку астроцитов *in vitro*. Исходя из полученных результатов авторы сделали вывод, что применение исследуемых веществ может способствовать восстановлению неврологических функций после церебральных повреждений, в том числе сосудистой этиологии.

Хроническая ишемия головного мозга приводит к формированию изменений белого вещества (лейкоареоз), клиническим проявлением которых являются когнитивные нарушения. Н. Lee и соавт. [28] исследовали профилактический эффект цитиколина в отношении лейкоареоза и связанных с ним когнитивных расстройств на модели хронической церебральной гипоперфузии у крыс. Экспериментальным животным проводилась двусторонняя окклюзия сонных артерий. Цитиколин (500 мг/кг/сут) или фосфатно-солевой буферный раствор назначался внутривенно в остром периоде церебральной ишемии или отсроченно (с 8-го дня после операции) в течение 21 дня. Для оценки когнитивных способностей использовался тест с лабиринтом. Тестирование проводилось начиная с 17-го дня терапии. После завершения терапии проводилось морфологическое исследование. В группе с более ранним началом терапии когнитивные функции оставались относительно сохранными, не было отмечено также значительных изменений белого вещества. Отсроченная терапия

не влияла на выраженность изменений белого вещества, однако способствовала меньшей выраженности когнитивных расстройств по сравнению с фосфатно-солевым буферным раствором. Авторы пришли к выводу, что цитиколин оказывает профилактический эффект в отношении развития лейкоареоза и когнитивных расстройств, в том числе и при отсроченном применении.

Известно, что стимуляция эндогенных нейротрофических факторов или введение экзогенных мезенхимальных стволовых клеток благоприятно влияют на нейрональные репаративные процессы и способствуют более значительному восстановлению функций после ишемического инсульта. М. Gutierrez и соавт. [29] исследовали воздействие цитиколина, мезенхимальных стволовых клеток и их комбинации на репаративные процессы и восстановление неврологических функций после инфаркта головного мозга у крыс. В проведенном исследовании самцы крыс линии Sprague Dawley были распределены на пять групп:

1. Симуляция: операция без инфаркта.
2. Контроль: операция + инфаркт.
3. Цитиколин: операция + инфаркт + цитиколин внутривенно (500 мг/кг).
4. Мезенхимальные стволовые клетки: операция + инфаркт + мезенхимальные стволовые клетки внутривенно (2×10^6 клеток).
5. Комбинация: операция + инфаркт + мезенхимальные стволовые клетки внутривенно (2×10^6 клеток) + цитиколин внутривенно (500 мг/кг).

Эффективность терапии оценивалась через 24 ч и 14 дней на основании неврологического исследования, магнитно-резонансной томографии (МРТ), морфологического исследования с окраской гематоксилином-эозином, а также иммуногистохимических методов. В группах цитиколина, мезенхимальных стволовых клеток и комбинированной терапии отмечалась меньшая выраженность неврологических нарушений по сравнению с контрольными группами ($p < 0,05$). Различий между терапевтическими группами не наблюдалось. Также не было отмечено уменьшения объема инфаркта мозга на фоне какой-либо терапии. В то же время иммуногистохимические методы исследования свидетельствовали о повышении активности нейрогенеза и ангиогенеза и в перинфарктной зоне на фоне терапии. Использование цитиколина способствовало также снижению воспалительного ответа. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что цитиколин и мезенхимальные стволовые клетки обладают сопоставимой эффективностью в отношении восстановления неврологических функций после инфаркта мозга. В основе данного эффекта лежит уменьшение гибели нейронов и стимуляции репаративных процессов головного мозга. Комбинированная терапия (цитиколин + мезенхимальные стволовые клетки) оказалась наиболее эффективной.

Цитиколин прошел многочисленные исследования на здоровых добровольцах и пациентах с церебральной ишемией. Показано, что препарат обладает хорошим профилем переносимости и безопасности [24, 30]. Данные результаты имеют важное практическое значение, поскольку расширяют терапевтические возможности реабилитации пациентов после инсульта. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности использования цитиколина при ишемическом инсульте, а также при хронической церебральной ишемии, сопровождающейся когнитивными нарушениями.

Клинические данные

Клинические исследования цитиколина свидетельствуют о безопасности данного препарата при различных неврологических заболеваниях [24]. Препарат показал свою эффективность при ишемическом инсульте, о чем свидетельствует метаанализ 10 исследований с участием 2279 пациентов [30, 31]. Показано, что у больных, получавших цитиколин, уровни смертности и инвалидизации были достоверно меньшими (рис. 2), что оказывало в том числе и благоприятный экономический эффект [32].

Проведенный объединенный анализ [30] данных свидетельствует, что восстановление через 3 мес было достигнуто у 25,2%

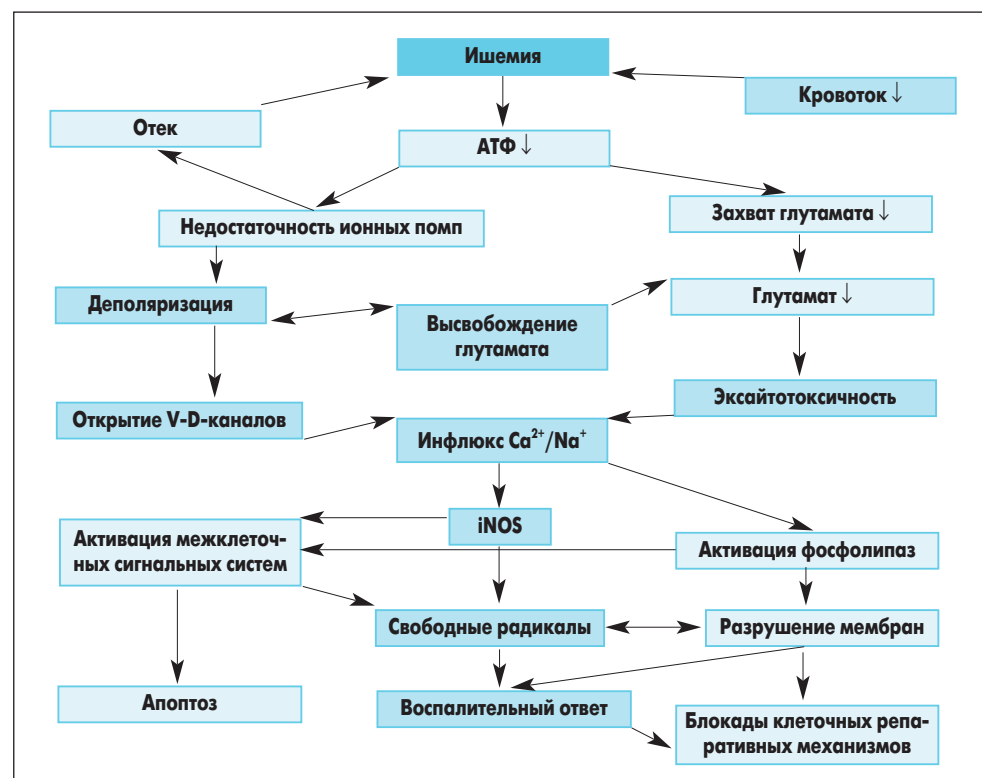


Рис. 1. Ишемический каскад. Красным цветом обозначены точки приложения, в которых цитиколин продемонстрировал фармакологическое действие

пациентов, которым назначали цитиколин, и у 20,2% участников, получавших плацебо (отношение рисков 1,33; 95% доверительный интервал: 1,10-1,62; $p=0,0034$). Эффективность цитиколина отмечалась также при длительности терапии 6 нед. Однако предполагается, что более длительное лечение оказывает большее действие [33].

В основе благоприятного эффекта цитиколина в отношении неврологических функций лежит увеличение числа эндотелиальных стволовых клеток в результате влияния препарата на репаративные процессы [34].

Согласно Кокрановскому обзору [35] цитиколин оказывает положительный эффект при когнитивных и поведенческих расстройствах, связанных с хроническими заболеваниями головного мозга, особенно ишемического генеза, у пожилых пациентов.

Недавно было завершено клиническое исследование эффективности цитиколина при постинсультных когнитивных нарушениях [36]. Критерием включения в исследование был первичный характер инсульта. Нейropsychологическое тестирование проводилось через 6 нед (± 3 дня), 6 мес (± 7 дней) и 12 мес (± 14 дней) после инсульта. Все больные получали лечение цитиколином в дозе 2 г/сут до 6-й нед, а половина выборки – цитиколином (1 г/сут) в течение 12 мес. Связь проводимой терапии и когнитивных функций оценивалась методом логистической регрессии. В исследовании участвовало 347 пациентов, средний возраст которых составил 67,2 года, 186 (56,6%) мужчин, средний уровень образования – $5,70 \pm 3,97$ лет. 172 участника (49,6%) получали цитиколин в течение 12 мес. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования. За время наблюдения умерли 38 пациентов, у 49 больных отмечались повторные сосудистые события. 54 пациента вышли из наблюдения. Достоверной разницы между сравниваемыми группами по указанным параметрам не отмечалось. У 4 больных (2,33%) имелись нежелательные явления, связанные с цитиколином, что привело к отмене терапии в 2 случаях. Через 6 мес после инсульта у 43,5% пациентов отмечались нарушения памяти, у 31,5% – нарушения восприятия и зрительно-пространственных функций, у 40,5% – нарушения внимания и управляющих функций, у 54,8% – психомоторная замедленность, у 34,5% – расстройства речи и у 24,5% – нарушения ориентировки во времени.

У больных, не получавших лечение цитиколином, распространенность нарушений внимания, управляющих функций и ориентировки во времени была достоверно большей (ОР 1,725; 95% ДИ: 1,090-2,729; $p=0,019$ и ОР 1,728; 95% ДИ: 1,021-2,927; $p=0,042$ соответственно). Через 12 мес после инсульта у 40,5% пациентов сохранялись нарушения памяти, у 29,5% – нарушения восприятия и зрительно-пространственных функций, у 39,5% – нарушения внимания и управляющих функций, у 52,0% – психомоторная заторможенность, у 33,0% – нарушения речи и у 20,0% – нарушения ориентировки во времени. При этом различия между группой цитиколина и контрольной группой оставались достоверными. Авторы пришли к выводу, что у больных с первичным ишемическим инсультом лечение цитиколином в течение 12 мес является безопасным и эффективным в отношении когнитивных нарушений, что объясняется нейрорепаративными свойствами цитиколина и его влиянием на ацетилхолинергическую систему. При этом влияние цитиколина на когнитивные функции сохраняется спустя год наблюдения (уровень доказательств В).

Активно изучается также эффект цитиколина в отношении двигательных нарушений после инсульта. В 1980 г. T. Nazama и соавт. [37] опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности цитиколина при постинсультной гемиплегии. В исследовании участвовали 165 пациентов с инсультом давностью от 3 до 51 мес (в среднем 6 мес). Все больные проходили необходимые реабилитационные мероприятия. Помимо этого, 55 пациентов получали высокую дозу цитиколина (1 г/сут в течение 8 нед), 56 участников – меньшую дозу цитиколина (250 мг/сут

Исследование или подгруппа	Цитиколин		Контроль		Вклад в общий результат, %	ОР, 95% ДИ
	События	Всего	События	Всего		
Ишемический инсульт						
C010	32	52	29	48	3,7	1,05 (0,47-2,34)
CSSG	113	193	42	64	8,3	0,74 (0,41-1,33)
CSSG	151	267	77	127	14,4	0,85 (0,55-1,30)
CSSG	267	452	290	446	38,0	0,78 (0,59-1,02)
Tazaki Y. et al.	68	136	101	136	16,1	0,35 (0,21-0,58)
Всего (95% ДИ)		1100		821	80,5	0,71 (0,59-0,86)
Всего событий	631		539			
Гетерогенность: $\chi^2=9,55$; $df=4$ ($p=0,05$); $I^2=58\%$ Тест общего эффекта: $Z=3,51$ ($p=0,0005$)						
Внутричерепное кровоизлияние						
Chua R.	48	89	62	94	8,8	0,60 (0,33-1,10)
Secades J.J. et al.	13	18	14	15	1,3	0,19 (0,02-1,81)
Всего		107		109	10,2	0,55 (0,31-0,97)
Всего событий	61		76			
Гетерогенность: $\chi^2=0,97$; $df=1$ ($p=0,32$); $I^2=0\%$ Тест общего эффекта: $Z=2,06$ ($p=0,04$)						
Инсульт, подтип которого не верифицирован визуализирующими методами						
Boudouresques, Michel	12	23	20	22	3,1	0,11 (0,02-0,58)
Corso E.A. et al.	10	17	16	16	2,2	0,04 (0,0-0,82)
Goas J.Y. et al.	15	31	25	33	4,0	0,30 (0,10-0,87)
Всего		71		71	9,3	0,17 (0,08-0,40)
Всего событий	37		61			
Гетерогенность: $\chi^2=2,18$; $df=2$ ($p=0,34$); $I^2=8\%$ Тест общего эффекта: $Z=4,14$ ($p<0,0001$)						
Всего для всех типов инсульта						
Всего		1278		1001	100	0,64 (0,54-0,77)
Всего событий	729	676				
Гетерогенность: $\chi^2=21,40$; $df=9$ ($p=0,01$); $I^2=58\%$ Тест общего эффекта: $Z=4,91$ ($p<0,00001$) Тест различий в подгруппах: не применим.						

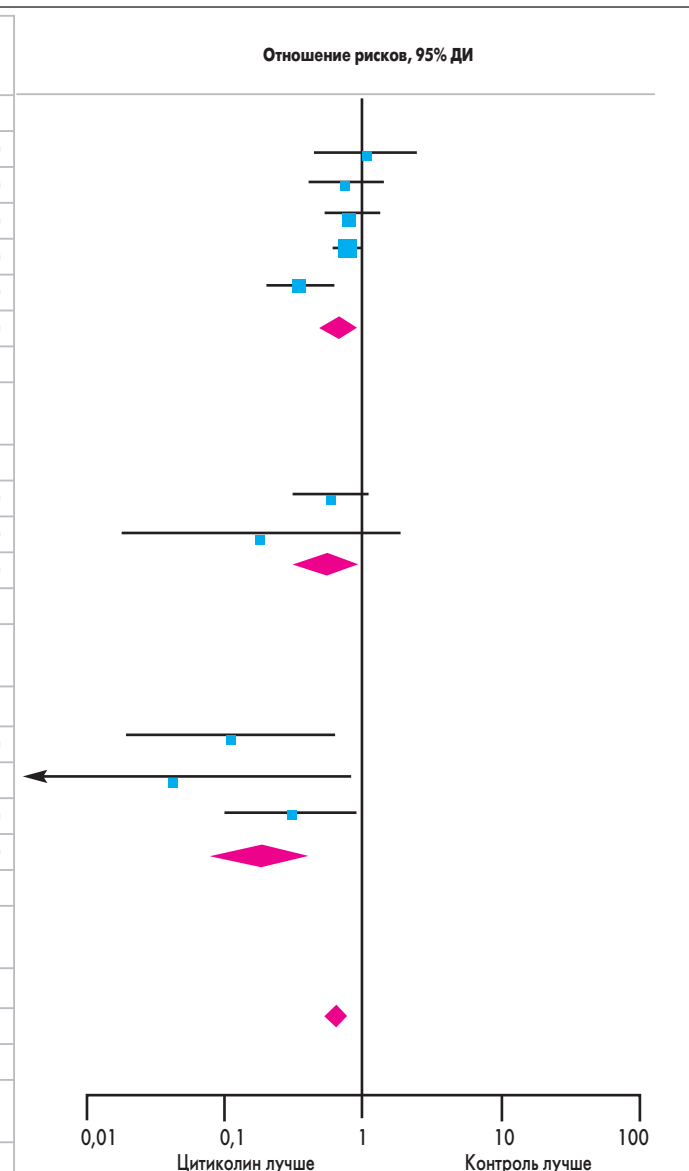


Рис. 2. Влияние цитиколина на комбинированную конечную точку «смерть или инвалидизация» при долгосрочном наблюдении пациентов, перенесших ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние или инсульт без визуализационной верификации

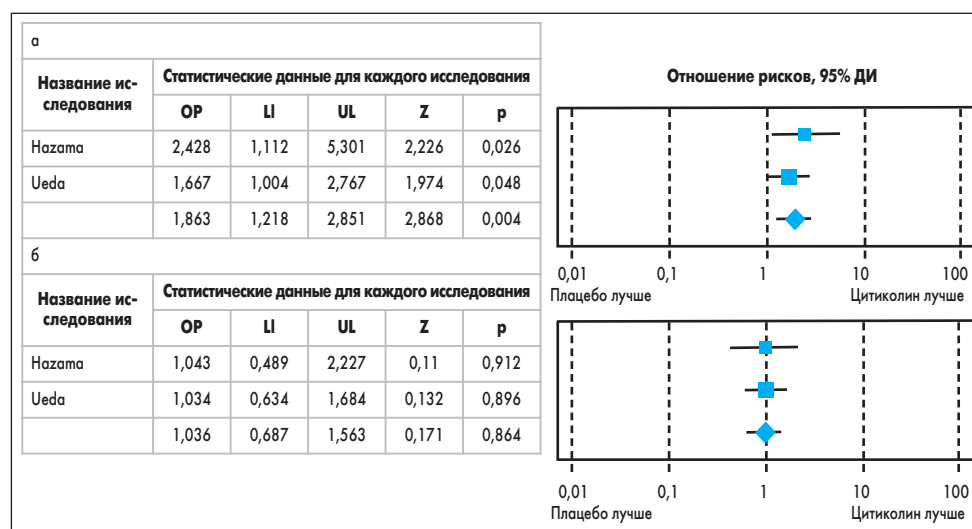


Рис. 3. Влияние терапии цитиколином (1 г/сут 8 нед) у пациентов с постинсультной гемиплегией на улучшение оценки функционального гемиплегического теста (HFT) по крайней мере на 1 степень для верхних (а) и нижних (б) конечностей

в течение 8 нед), а 54 больных получали плацебо. Улучшение не менее чем на 1 балл по шкале двигательных нарушений на 4 и 8 нед наблюдения отмечалось у 44,4 и 53,3% пациентов соответственно, которым назначали высокую дозу цитиколина, и у 29,3 и 54,8% больных, получавших более низкую дозу цитиколина. В группе плацебо улучшение было отмечено у 29,3 и 31,8% участников соответственно. Различия между активной терапией и контрольной группой достигало статистической значимости на 8-й неделе наблюдения ($p=0,006$). Авторы сделали вывод, что цитиколин способствует восстановлению двигательных функций у пациентов с гемиплегией.

Влияние лечения цитиколином на двигательные функции исследовалось также S. Ueda и соавт. [38]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 258 пациентов, перенесших инсульт в сроки от 4 нед до года до включения. Больным назначали цитиколин (1 г/сут в течение 8 нед) или плацебо наряду со стандартными реабилитационными мероприятиями. На фоне применения цитиколина улучшение функции верхней конечности не менее чем на 1 балл по 12-балльной шкале двигательных

нарушений отмечалось в 67,8%, а на фоне плацебо – в 55,4% случаев ($p=0,047$). Препарат продемонстрировал удовлетворительный уровень безопасности и переносимости. Авторы пришли к выводу, что цитиколин способствует улучшению двигательных функций у пациентов с постинсультной гемиплегией при использовании одновременно с традиционными реабилитационными мероприятиями.

Метаанализ вышеуказанных исследований эффективности цитиколина при двигательных расстройствах свидетельствует о высокой эффективности его применения в дозе 1 г/сут в течение 8 нед (уровень доказательств А, ОР 1,863; 95% ДИ: 1,218-2,851; $p=0,004$) (рис. 3) для восстановления двигательных функций в верхней конечности. Влияние на восстановление двигательных функций в нижней конечности не достигало статистической значимости (ОР 1,036; 95% ДИ: 0,681-1,563; $p=0,864$), что может быть связано с относительно малым числом участников.

F. Iranmanesh и A. Vakilian [39] исследовали эффективность цитиколина при двигательных нарушениях вследствие нетравматического внутричерепного кровоизлияния. В двойном слепом рандомизированном

клиническом исследовании участвовали 32 пациента с геморрагическим нетравматическим супратенториальным кровоизлиянием. Они были разделены на 2 группы по 16 человек. Первая группа получала лечение цитиколином (250 мг внутривенно 2 раза в сут) в течение 14 сут, второй назначали плацебо. У пациентов измеряли мышечную силу до лечения и через 3 мес терапии. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и объему гематомы. Статистический анализ проводился по методу Манна-Уитни. Половина пациентов были мужского пола. Средняя мышечная сила в обеих группах до лечения составила 2,5 балла (диапазон от 0 до 4,5 баллов), а на фоне терапии – 4 балла в группе цитиколина и 3,12 – в группе плацебо. Различия между терапевтическими группами были достоверны ($p=0,019$). Таким образом, цитиколин может быть эффективным в отношении двигательных расстройств у больных с внутричерепным кровоизлиянием (уровень доказательств В).

Выводы

Цитиколин продемонстрировал свое нейрорепаративное и нейрорепаративное действие в экспериментальных моделях острой ишемии и старения головного мозга. Проведенные клинические исследования у пациентов с ишемическим инсультом показали, что цитиколин улучшает функциональное восстановление и ускоряет реабилитацию этих больных. Показано, что препарат обладает удовлетворительным профилем безопасности и переносимости. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности использования цитиколина при ишемическом инсульте, а также при хронической церебральной ишемии, сопровождающейся когнитивными нарушениями.

Таким образом, применение цитиколина имеет важное практическое значение, поскольку расширяет терапевтические возможности реабилитации пациентов после инсульта.

Список литературы находится в редакции. Secades J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature. Rev Neurol. 2012; 54 (3): 173-179.

Перевод с англ. Алексея Терещенко

