

Цитиколін як ад'ювантна терапія в неврологічній практиці: від хронічної ішемії мозку до хвороби Паркінсона

Цитидин-5'-дифосфохолін, або ЦДФ-холін, – це природний біохімічний субстрат організму людини, попередник фосфатидилхоліну клітинних мембран, а також нейромедіатора ацетилхоліну. Пошкодження мембран і окислювальний стрес завжди супроводжують патологічні зміни при порушеннях мозкового кровообігу, нейротравмах і дегенеративній патології. Отже виникла ідея терапевтичного застосування попередників фосфатидилхоліну. Синтетическа молекула ЦДФ-холіну отримала назву цитиколін і зареєстрована як лікарський засіб у багатьох країнах світу.

Біологічна доступність цитиколіну дорівнює практично 100%. Будучи аналогом ендogenous ЦДФ-холіну, препарат одразу включається в обмінні процеси, перш за все в нервовій тканині (K.J. D'Orlando, B.W. Sandage, 1995; R.M. Adibhatla et al., 2002). Найважливішим властивістю цитиколіну є активація біосинтезу мембранних фосфоліпідів. Завдяки стабілізуючому впливові на мембрану цитиколін підтримує нормальне функціонування її компонентів (рецепторів, транспортних систем, іонних насосів), а також запобігає розвитку набутку мозку, що застосовується в терапії інсульту, черепно-мозгової травми (ЧМТ) і інших неврологічних захворювань (O. Hurtado, 2005).

За допомогою інгібування фосфоліпаз A1, A2, C-D цитиколін зменшує утворення вільних радикалів, а також посилює власні антиоксидантні захисні системи організму, в частині стимулює синтез глутатіону (G.B. Weiss, 1995).

Нейромедіаторні ефекти цитиколіну полягають у посиленні холінергічної передачі (основа когнітивних функцій і нервом'язцевої передачі), а також модуляції дофаміно- і глутаматергічної нейротрансмісії, що має значення при лікуванні деменцій дегенеративного походження.

Цитиколін також має суттєвий нейро-регенеративний потенціал, який пояснює довготривалу користь від застосування цього препарату в реабілітаційний період інсульту і ЧМТ. В ряду експериментальних досліджень цитиколін продемонстрував здатність стимулювати клітинну проліферацію, васкуляризацію (M. Gutierrez-Fernandez, 2012) і утворення нових синаптичних зв'язків нейронів (O. Hurtado, 2007), що супроводжувалося прискореним відновленням рухових і когнітивних функцій.

Завдяки унікальному поєднанню нейромедіаторних, нейрометаболических і нейрорепаративних ефектів цитиколін знаходить точки застосування в патофізіологічних механізмах при широкому спектрі захворювань і станів – дисциркуляторній енцефалопатії (ДЭ) і гострому інсульті, ЧМТ, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона.

Хронічна ішемія мозку і профілактика судинної деменції

Як відомо, під терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» розуміється хронічна прогресуюча форма цереброваскулярної патології, яка характеризується розвитком множинного або дифузного ішемічного ураження головного мозку з відповідними клінічними проявами. Найбільш ефективною мірою профілактики розвитку і прогресування ДЭ є вплив на судинні фактори ризику, перш за все зміна способу життя, адекватна гіпотензивна терапія, лікування гіперхолестеринемії і атеросклерозу (статинові), антитромботична терапія за показаннями. Однак однієї з цих засобів, як правило, не достатньо для контролю клінічних проявів хронічної ішемії мозку, тому обґрунтовано доповнювальна нейропротективна терапія. Когнітивні порушення і астеничний синдром є найбільш частими проявами ДЭ, які в багатьох визначають тяжкість стану пацієнтів, служать важливими діагностичними критеріями і зручними орієнтирами для оцінки динаміки захворювання і ефективності терапії (O.A. Шавловська, 2013; 2014).

Пам'ять, увага, орієнтація і інші вищі психічні функції безпосередньо залежать від нейрональної передачі імпульсів, які погіршуються при пошкодженні мембран. І як раз в цьому аспекті максимально реалізуються мембраностабілізуючі і антиоксидантні ефекти цитиколіну. В ряду робіт показано, що терапія цитиколіном в дозах 1000-2000 мг в день коригує когнітивні порушення вже на початкових етапах їх проявів у пацієнтів з ДЭ (так звані помірні когнітивні порушення – УКН).

Регрес когнітивного дефіциту супроводжується зменшенням супутніх емоційно-афективних і поведінкових розладів. (A.H. Бойко і соавт., 2007; И.Б. Сорокіна і соавт., 2010; O.A. Шавловська, 2013). По думці більшості спеціалістів, саме пацієнти з УКН є цільовою групою для призначення нейропротективної терапії з метою профілактики прогресування ДЭ в судинну деменцію або деменцію змішаного типу, поєднуючу ознаки цереброваскулярної хвороби і хвороби Альцгеймера (C.I. Гаврилова, Я.Б. Федорова, 2011).

X.A. Alvarez і соавт. в 1999 р. опублікували результати дослідження цитиколіну у пацієнтів з судинною деменцією. Доза препарату складала 1000 мг в день, тривалість терапії – 12 тижнів. Згідно з результатами повторних когнітивних тестів була відзначена позитивна тенденція в основній групі порівняно з групою плацебо. Інтересно, що клінічна динаміка когнітивних функцій супроводжувалася покращенням показників мозкового кровотоку, хоча цитиколін не має прямого вазодилатуючого ефекту.

Хвороба Альцгеймера

Існують дані про те, що цитиколін впливає на відкладення β-амілоїда – нейротоксичного білка, який вважається основним субстратом хвороби Альцгеймера. В експериментах показано, що цитиколін зменшує кількість дегенерованих нейронів в гіпокампі мишей, у яких нейродегенерація була індукована введенням β-амілоїда (X.A. Alvarez et al., 1999).

В клінічному дослідженні у пацієнтів з хворобою Альцгеймера цитиколін в дозі 1000 мг в день 1 міс знижує на електроенцефалограмі медленноволнову активність θ-діапазону в передньвисочній області і покращує церебральну гемодинаміку, що відобразилося в збільшенні швидкості кровотоку (R. Sacabelos, J. Saamao, M.J. Gomez, 1996). Раніше ці автори в двох сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях показали, що у пацієнтів з легкою і помірною хворобою Альцгеймера, які отримували цитиколін, покращуються когнітивні функції, оцінювані за шкалами MMSE, ADAS-cog і CIBIC-plus, порівняно з пацієнтами групи плацебо. І хоча ці зміни не досягли рівня статистичної достовірності, тенденція свідчить про позитивний вплив цитиколіну на когнітивні функції і якість життя хворих. Можливо, це пов'язано з вищезгаданим впливом цитиколіну на судинні механізми патогенезу деменції, які за сучасними оцінками супроводжують нейродегенеративні процеси у кожного п'ятого пацієнта з хворобою Альцгеймера (M. Koistinaho et al., 2005).

Постінсультний когнітивний дефіцит і якість життя пацієнтів

Деменція або УКН розвиваються в різні терміни після інсульту у кожного другого пацієнта, який вижив після інсульту (S. Barker-Collo, 2010). Порушення пам'яті, уваги, мотиваційної сфери і інших вищих нервових функцій можуть в більшій мірі впливати на результати, ніж сенсорний неврологічний дефіцит, оскільки пацієнтів з когнітивними порушеннями важче залучити в процеси реабілітації (J. Alvarez-Sabin, 2011; M.D. Patel, 2002).

Кокранівський метааналіз 12 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень по застосуванню цитиколіну у хворих з судинними когнітивними порушеннями (всього 942 пацієнта) підтвердив покращення пам'яті і поведінки, а також достовірне підвищення оцінок за шкалою загального клінічного враження лікарями, які опікувалися пацієнтами (M. Fioravanti, 2005).

В рамках відкритого рандомізованого дослідження J. Alvarez-Sabin і соавт. (2013) перевіряли гіпотезу про вплив цитиколіну на когнітивні функції і результати

після перенесеного ішемічного інсульту. Пацієнти отримували цитиколін по 1000 мг в день протягом 12 міс додатково до стандартної терапії або тільки стандартну терапію. На фоні терапії цитиколіном через 6 і 12 міс відзначалися кращі результати в області уваги, виконуваних функцій і орієнтації. Крім того, пацієнти, які отримували цитиколін, демонстрували тенденцію до кращих функціональних результатів, визначених за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS). Так, оцінку по mRS ≤2 на 6-й місяць отримали 50,6% пацієнтів групи цитиколіну проти 44,2% в контрольній групі, а через 12 міс цей показник становив 57,3 і 48,7% відповідно. Таким чином, покращення когнітивних функцій під впливом цитиколіну корелює з покращенням загальних функціональних результатів, тобто здатності пацієнтів до самообслуговування.

В 2016 р. ці дослідники опублікували результати тривалого спостереження за 163 постінсультними пацієнтами, які отримували терапію цитиколіном або тільки стандартну терапію. Повторні нейропсихологічні тести через 1, 6 міс, 1 і 2 роки після судинної катастрофи показали достовірне уповільнення темпів зниження когнітивних функцій при застосуванні цитиколіну. Терапія цитиколіном асоціювалася з покращенням якості життя пацієнтів різних вікових груп згідно з оцінками за європейським опитувальником EuroQoL-5D.

Хвороба Паркінсона

Вплив цитиколіну на дофамінергічну передачу в центральній нервовій системі може мати значення в терапії хвороби Паркінсона – складного прогресуючого захворювання, яке характеризується не тільки руховими порушеннями (акінезією, ригідністю і тремором), але й високим ризиком розвитку когнітивного дефіциту, переходячого у ряді хворих в деменцію. При призначенні цитиколіну в дозі 600 мг в день впродовж 20 днів пацієнтам з хворобою Паркінсона спостерігалося покращення когнітивних функцій, а також зменшення рухових симптомів. Крім того, застосування цитиколіну в комплексній терапії дозволило вдвічі знизити необхідну дозу препаратів леводопи і таким чином мінімізувати побічні ефекти замінювальної терапії леводопой. Можливість на ранніх стадіях захворювання відкласти призначення препаратів леводопи має велике значення для подальшого прогнозу пацієнтів, оскільки дозволяє зберегти цей терапевтичний резерв для лікування розгорнутих стадій захворювання (A.H. Бойко, A.A. Кабанов, 2007).

Аксотилін – доступний нейропротектор для українських пацієнтів

В Україні доступний за ціною препарат цитиколіну представлений вітчизняним виробником ПАО НПП «Борщівський ХФЗ» під назвою Аксотилін. Одна ампула (4 мл) для внутрішньовенних або внутрим'язцевих ін'єкцій містить 500 або 1000 мг цитиколіну в формі цитиколіну натрію. Показання включають гострий інсульт, ЧМТ і її неврологічні наслідки, а також неврологічні розлади (когнітивні, сенсорні, моторні), викликані хронічною церебральною патологією дегенеративного і судинного походження.

Цінність цитиколіну в складі комплексної терапії неврологічних захворювань полягає не тільки в поєднанні багатовекторних ефектів, направлених на захист нейронів і відновлення втрачених функцій, але й в його високій безпеці завдяки тому, що ця молекула не є чужорідною для організму і практично не викликає побічних реакцій. Це дуже важливо в умовах, коли пацієнт змушений приймати одразу декілька препаратів патогенетичної і симптоматичної терапії.

Таким чином, ад'ювантна терапія цитиколіном при ряду неврологічних захворювань обґрунтована з точки зору багатосторонніх ефектів, направлених на захист і підтримку функціонування нейронів в умовах ішемії і нейродегенеративних змін, а високі показники безпеки дозволяють рекомендувати її широкому колу пацієнтів, незалежно від супутніх захворювань і основної терапії.

Підготував **Дмитрій Молчанов**



Citicoline АКСОТИЛІН

Ефективна нейропротекція
у гострий період та
на етапі реабілітації

ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

Гостра фаза порушень мозкового кровообігу
та лікування ускладнень і наслідків порушень
мозкового кровообігу

ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА

її неврологічні наслідки

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ

Порушення поведінки внаслідок хронічних
судинних і дегенеративних церебральних розладів.



ГОСТРИЙ ПЕРІОД

зменшує обсяг ураження тканин
головного мозку

- сприяє зменшенню набряку мозку
- інгібує апоптоз нейронів

РЕАБІЛІТАЦІЯ

сприяє відновленню рухових
і когнітивних функцій

Коротка інформація про лікарський засіб **АКСОТИЛІН**. **Склад.** Діюча речовина: 1 ампула містить 500 або 1000 мг цитиколіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. **Код АТХ** N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін зберігає запас енергії нейронів, інгібує апоптоз та стимулює синтез ацетилхоліну. Проявляє профілактичну нейропротекторну дію при фокальній ішемії головного мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та 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 цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для дорослих становить від 500 мг до 2000 мг на добу (в/в або в/м) залежно від тяжкості симптомів. **Побічні реакції:** сильний головний біль, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, задишка, нудота, кропив'янка, анафілактичний шок, зміни у місці введення. **Упаковка.** По 4 мл в ампулах; по 10 ампул у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17; Тел.: (044) 205-41-23, 497-71-40

БХФЗ  bcpp
www.bcpp.com.ua