

С.Г. Бурчинский, к. мед. н., руководитель отдела информационного анализа и международных научных программ, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Нейрональные мембраны и их фармакологическая регуляция в стратегии нейропротекции

Значительный рост частоты неврологической патологии в последние годы обуславливает стремительное развитие нейрофармакологии. В целом прогресс современной клинической медицины во многом определяется открытием новых биологически активных веществ. Сегодня, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), свыше 30% населения земного шара принимают те или иные нейро- и психотропные средства, а если принять во внимание только страны Европейского Союза и Северной Америки, то данный показатель достигает 45-50%. Поэтому становится понятным повышенное внимание фармакологов и клиницистов к разработке и внедрению в практику новых высокоэффективных и безопасных препаратов данной группы с избирательным действием на центральную нервную систему (ЦНС).

Тем не менее проблема адекватной фармакотерапии многих форм неврологических заболеваний и в первую очередь цереброваскулярной патологии еще во многом далека от своего решения.

Одним из ведущих направлений фармакотерапии в ангионеврологической практике сегодня является нейропротекция. В то же время эффективность данной стратегии в неврологии — как при острых (ОНМК), так и при хронических нарушениях мозгового кровообращения (ХНМК) — часто дискутируется и даже подвергается сомнению, что во многом связано как с недостатками или ошибками в дизайне исследований [2, 6], так и с выбором неадекватного инструмента ее реализации, то есть конкретного лекарственного средства.

В свою очередь, упомянутая проблема выбора связана с тем, что большинство предложенных и апробированных в качестве нейропротекторов препаратов обладают преимущественно нейрометаболическим и в той или иной мере антиоксидантным и вазотропным действием. В то же время возможности воздействия на мембранные и нейромедиаторные механизмы развития патологического процесса при ишемии мозга в клиническом плане нередко во многом остаются нереализованными — как из-за сложностей в обеспечении прямого мембранопротекторного эффекта, так и вследствие известной недооценки роли медиаторного дисбаланса в нарушениях функций мозга при ОНМК и ХНМК.

Нейрональные мембраны (как наружные, так и внутренние — митохондриальные) являются чрезвычайно уязвимыми даже к минимальному дефициту кислорода и развивающейся тканевой гипоксии. Именно повреждение наружных и внутренних нейрональных мембран является ключевым фактором патологического воздействия «ишемического каскада», «закрывающая» на себе все основные патофизиологические процессы, запускаемые ишемией, и непосредственно определяя тяжесть нейронального поражения [4, 16] — реакции глутаматергической эксайтотоксичности, свободнорадикального окисления, нейровоспаления, механизмы реализации апоптоза нейронов и др. Поэтому именно мембранопротекция является ведущим компонентом стратегии нейропротекции в целом, и без применения лекарственных средств с направленным мембранопротекторным действием применение, например, антиоксидантов, регуляторов энергетического обмена либо препаратов нейротрофического типа действия не даст должного эффекта.

В итоге именно комбинированная нейропротекция с обязательным включением препарата с направленным мембранопротекторным эффектом может стать реальным инструментом фармакотерапии основных клинических синдромов в ангионеврологии — общемозговых, очаговых и когнитивных нарушений.

На сегодняшний день единственным препаратом — селективным мембранопротектором, имеющим серьезную мировую доказательную базу при различных формах ишемии головного мозга, является **цитиколин**.

Среди других нейропротекторов цитиколин выделяется прежде всего своей химической природой. Он состоит из двух компонентов — метаболитов естественных физиологических реакций в ЦНС — цитидина и холина, с чем связаны: 1) высокая биодоступность (до 100%); 2) максимальная физиологичность действия; 3) легкое и быстрое включение в метаболические

и нейромедиаторные процессы в ЦНС; 4) безопасность данного средства. В организме цитиколин «работает» в форме биологически активного соединения — цитидин-5-дифосфохолин. Важнейшим из его эффектов является активация биосинтеза мембранных фосфолипидов нейронов мозга и в первую очередь фосфатидилхолина [7, 21].

Известно, что фосфолипиды являются важнейшим структурно-функциональным компонентом нейрональной мембраны, обеспечивающим полноценную реализацию процессов ионного транспорта, передачи нервного импульса и т.д. [22]. При ишемии головного мозга отмечается снижение содержания фосфолипидов в ЦНС, во многом за счет нарушения энергетического метаболизма и дефицита макроэргических соединений [16, 22]. Также необходимо отметить, что развитие всех упомянутых деструктивных процессов прямо коррелирует с длительностью ишемии, то есть при несвоевременной коррекции деструкция структурно-функциональных компонентов нейрональных мембран становится необратимой.

Поэтому особый интерес представляют эффекты цитиколина как универсального **мембранопротектора**, не имеющего аналогов в клинической практике. Эти эффекты реализуются прежде всего за счет активации биосинтеза основного фосфолипидного компонента нейрональных мембран — фосфатидилхолина, а также путем ослабления процессов его катаболизма — ослабления активности фермента фосфолипазы А2 [7], то есть цитиколин — единственный из нейропротекторов — направленное влияние на фундаментальные механизмы поддержания целостности мембраны. Также уникальной характеристикой цитиколина как мембранопротектора является стабилизация содержания кардиолипина — основного компонента внутренних митохондриальных мембран, на который не влияют другие нейропротекторы [20]. За счет данного эффекта достигается нормализация энергетического потенциала нейрона, поскольку митохондрии являются чувствительными даже к минимальному дефициту кислорода. Возможность влияния на митохондриальные мембраны открывает путь к максимально ранней коррекции энергетического потенциала нейрона при ОНМК.

В результате реализации упомянутых эффектов стабилизируются такие чувствительные к гипоксии параметры жизнедеятельности нейрона, как активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы и биосинтез глутатиона, что, с одной стороны, нормализует ионный транспорт через мембрану, а с другой — предотвращает развитие процессов свободнорадикального окисления [1, 3, 7].

Не меньшее значение имеют и **нейромедиаторные** (системные) механизмы действия цитиколина, в частности на процессы холинергической медиации — основной нейромедиаторной системы, ответственной за реализацию когнитивных функций и при этом наиболее чувствительной к развитию ишемического повреждения мозга. За счет своего компонента — холина цитиколин активизирует биосинтез ацетилхолина, что коррелирует со стимулирующим влиянием его на процессы памяти и обучения [10] и с направленным нейропластическим эффектом, то есть способностью активировать образование новых межнейронных контактов за счет роста дендритов пирамидальных нейронов коры в зоне ишемии [18] — уникального нейропротекторного механизма,



С.Г. Бурчинский

играющего важнейшую роль в восстановлении функций мозга при ишемическом инсульте (ИИ).

Наконец, цитиколин обладает и антиглутаматергическими свойствами, то есть способностью тормозить развитие реакций эксайтотоксичности при ишемии. Эти эффекты непосредственно коррелируют с уменьшением размеров очага ишемии в мозге и повышением уровня АТФ в коре и стриатуме [8].

Сосудистые механизмы действия цитиколина эффективно дополняют его мембраностабилизирующие и нейромедиаторные механизмы и направлены на:

1) активацию биосинтеза эндотелиальных клеток-предшественников [23];

2) активацию ангиогенеза [19].

Эти механизмы характерны именно для цитиколина, но не для других нейропротекторов или вазотропных средств, и могут объяснить эффективность цитиколина при ангионеврологической патологии как за счет активации ревазуляризации ишемизированных регионов мозга, так и за счет нормализации функции эндотелия.

В Западной Европе, США и Японии история клинического изучения цитиколина насчитывает уже более 30 лет. За это время в его клинических исследованиях приняли участие более 11 тыс. здоровых добровольцев и пациентов с инсультом, ХНМК, когнитивной дисфункцией различной этиологии [17, 22].

В рамках фармакотерапии острого ИИ (особенно при максимально раннем назначении — в первые часы развития ишемического процесса) цитиколин по сравнению с плацебо достоверно улучшал общее клиническое состояние, а также такие клинические параметры, как неврологический и моторный дефицит (особенно при гемиплегии), гипертония, способствовал восстановлению двигательных функций и ходьбы, нормализовал показатели электроэнцефалограммы и результаты нейропсихологических тестов [5, 11, 20] при применении в различных дозах — 500-2000 мг/сут, однако в целом его эффективность имела дозозависимый характер и максимально проявлялась при более высоких дозах [13, 15]. При этом параллельно с помощью магнитно-резонансной томографии визуализировалось уменьшение объема пораженного участка мозга [24].

Наиболее выраженным при ИИ оказалось воздействие цитиколина на общемозговые проявления и несколько менее — на очаговую и когнитивную симптоматику [12].

В рамках крупных мультицентровых исследований выявлена преимущественная эффективность цитиколина:

1) при тяжелых и средней тяжести формах ИИ;

2) у лиц старше 70 лет [13, 15].

Кроме того, важнейшими характеристиками цитиколина при ИИ следует назвать:

1) долгосрочную эффективность (уменьшение показателей смертности и инвалидизации в сроки до 1 года наблюдения) [20];

2) высокую степень безопасности, сопоставимую с плацебо [20, 21].

В итоге цитиколин имеет сегодня убедительную доказательную базу эффективности своего применения в качестве ценного компонента комплексной фармакотерапии острого ИИ в сочетании с тромболитическим и другими инструментами неотложной терапии.

При хронической ишемии головного мозга на первый план выходят именно когнитивные эффекты цитиколина — способность улучшать память, ориентацию, обучение, повышать общительность и уровень самооценки, то есть благоприятно влиять на интегральный показатель качества жизни, что находит свое отражение в показателях шкал Sandoz (SCAG) и Mini Mental (MMSE) при упомянутых формах патологии [20] в дозах

500-1000 мг/сут у пацієнтів с синдромом умерених когнитивних расстройств и ранними стадиями деменции — как сосудистой, так и смешанной природы. Особенно важно подчеркнуть эффективность цитиколина как при легких формах когнитивных нарушений сосудистого генеза [14], так и при достаточно выраженной дементной симптоматике в рамках сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [9, 17].

Наконец, следует повторить, что одним из наиболее актуальных преимуществ цитиколина в ангионеврологии являются его оптимальные характеристики безопасности, определяющиеся тем, что данный препарат не является ксенобиотиком, а содержит природные физиологически активные вещества, служащие компонентами естественных метаболических процессов в организме.

Завершая краткий анализ фармакологических свойств и клинических возможностей цитиколина как нейропротектора, следует подчеркнуть следующее:

1) цитиколлин является **единственным** специфическим селективным и вместе с тем мультимодальным нейропротектором;

2) цитиколлин оптимально сочетает клеточные (нейрональные) и системные (нейромедиаторные) механизмы действия в своем спектре фармакологических эффектов;

3) цитиколлин обладает обширной доказательной базой своей эффективности при различных формах неврологической патологии;

4) цитиколлин является одним из наиболее безопасных нейропротекторных средств.

Из препаратов цитиколина, представленных в Украине, следует выделить новый отечественный препарат Аксотилин производства Боршаговского химико-фармацевтического завода (БХФЗ), продукция которого сегодня широко используется в различных областях клинической неврологии. Аксотилин выпускается в форме ампул по 4 мл раствора, содержащего 500 или 1000 мг цитиколина, что позволяет эффективно комбинировать различные дозовые режимы в зависимости от тяжести состояния пациента,

клинической формы патологии, динамики патологического процесса и т.д. Аксотилин выпускается в полном соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (GMP) и одновременно является одним из наиболее доступных препаратов цитиколина на отечественном фармацевтическом рынке, что обеспечивает возможности его максимально широкого применения при различных нозологических формах.

Все вышесказанное позволяет утверждать о целесообразности широкого применения цитиколина (Аксотилина) в неврологической практике, в том числе в рамках комбинированной терапии с другими нейропротекторами (холина альфосцерат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мельдоний и др.), обладающими иными механизмами действия, что позволяет оптимизировать практическую реализацию эффективной нейропротекторной терапии в целом и может способствовать дальнейшим нейрофармакологическим разработкам в этом направлении.

Литература

- Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Укр. неврол. журн. — 2007. — № 3. — С. 65-70.
- Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы // Therapia. — 2007. — № 2. — С. 47-51.
- Румянцова С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журн. неврол. психиат. — 2009. — Т. 109, № 3. — С. 64-68.
- Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н. и др. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга // Журн. неврол. психиат. — 2016. — Т. 116, № 1. — С. 104-112.
- Фломин Ю.В. Последние достижения и новые направления защиты и восстановления мозга после ишемического инсульта: в центре внимания множественные эффекты цитиколина // Міжнар. неврол. журн. — 2011. — № 5. — С. 145-153.
- Яворська В.О., Фломін Ю.В. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція // Міжнар. неврол. журн. — 2010. — № 6. — С. 147-159.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — V. 80. — P. 12-23.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res. — 2005. — V. 30. — P. 15-23.

- Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. — 2011. — V. 42, Suppl. 1. — P. S40-S43.
- Bruhwyler J., Liegeois J.F., Geczy J. Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog // Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat. — 1998. — V. 22. — P. 115-128.
- Chinchilla A., Lopez-Ibor J.J., Vega M., et al. CDP-collina en la evolucion de las funciones mentales en el sindrome de abstinencia alcoholica // Psiquiat. Biol. — 1995. — V. 2. — P. 171-175.
- Cho H.J., Kim V.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance in 4191 cases // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2009. — V. 31. — P. 171-176.
- Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment // Expert. Opin. Pharmacother. — 2009. — V. 10. — P. 839-846.
- Controneo A.M., Castagna A., Punignano S., et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study // Clin. Invest. Aging. — 2013. — V. 8. — P. 131-137.
- Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J., et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // Lancet. — 2012. — V. 380. — P. 349-357.
- Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders // Chem. Phys. Lipids. — 2000. — V. 106. — P. 1-29.
- Garon G., Castagna A., Iacava R., et al. Citicoline in cognitive impairment: an old drug with new perspectives // Alzheimer's & Dementia. — 2014. — V. 10, Suppl. 4. — P. 502.
- Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M., et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта // Міжнар. неврол. журн. — 2009. — № 1. — С. 9-17.
- Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S., et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 // Vascular Cell. — 2012. — V. 4. — P. 20-26.
- Saver J.L. Citicoline: update on promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. — 2008. — V. 5. — P. 167-177.
- Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2002. — V. 24, Suppl. B. — P. 1-53.
- Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2006. — Suppl. B. — P. 1-56.
- Sobrinho T., Hurtado O., Moro M.A., et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome // Stroke. — 2007. — V. 38. — P. 2759-2764.
- Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F., et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann. Neurol. — 2000. — V. 48. — P. 713-722.



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*

- покращує передачу нервових імпульсів
- стимулює синтез ацетилхоліну



БХФЗ **bcpp**
www.bcpp.com.ua

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 медичного застосування Р. п. МОЗ України № UA /15289/01/01; № UA /15289/01/02 від 07.07.2016. Інформація 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