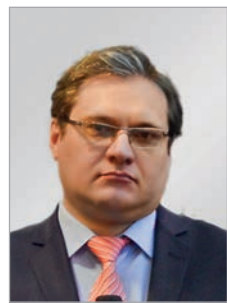


Від нейропротекції до відновлення когнітивної функції — можливості поліпшення якості життя пацієнта з порушенням мозкового кровообігу

Зростання частоти судинної патології зумовлює пошук дієвих засобів для поліпшення порушених внаслідок інсульту когнітивних функцій та запобігання розвитку деменції. Привертає увагу також питання про те, чи можуть генеричні препарати бути такими ж ефективними, як оригінальні. До вашої уваги представлено огляд присвячених цим проблемам доповідей к. мед. н. В.О. Холіна, лікаря-невропатолога В.І. Пашковського та професора Н.В. Бездітко на X Міжнародній конференції неврологів, психіатрів, психотерапевтів і лікарів суміжних спеціальностей «Нейросимпозіум» (11-13 вересня 2018 року, м. Одеса).

Судинна патологія головного мозку набуває обертів та набуває характеру неінфекційної епідемії як в Україні, так і у всьому світі. Це зумовлює необхідність запроваджувати у клінічну практику нові засоби з високою ефективністю. Мозковий інсульт є третьою за частотою причиною смертності населення в розвинених країнах і призводить до найтяжчих форм інвалідизації. Від 67 до 81% інсультів мають ішемічну природу.



Із доповіддю «Інсульт та деменція: історія непростих взаємовідносин» виступив **В.О. Холін**, с. н. с., кандидат медичних наук, вчений секретар Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України (м. Київ). Вірогідність

розвитку таких серйозних розладів, як деменція та інсульт приблизно однаковий у жінок і чоловіків, але з віком ризик появи деменції підвищується. Позитивний ризик інсульту та деменції орієнтовно однаковий. У структурі смертності від неврологічних захворювань в осіб після 65 років частка інсульту та різних видів деменції становить близько 90% (Seshadri S., Wolf P.A., 2007).

Віктор Олександрович навів останні факти щодо поширеності деменції та інсульту. Так, поширеність інсульту в 6 разів більша серед осіб, що мають когнітивні порушення. Після першого інсульту деменція розвивається у 10% випадків, після другого — у 30%. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) мають місце у 80% пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА). Наявність ЦВЗ подвоює ризик патологічних змін при розвитку деменції (Pendlebury S.T., Rothwell P.M., 2009).

Для судинних когнітивних розладів характерне переважання нейропсихологічних симптомів лобної дисфункції над проявами порушення пам'яті. Розвиваються такі стани, як уповільнення реалізації реакцій, зниження ініціативності, труднощі концентрації уваги, персеверації; порушуються абстрактне мислення, програмування і структурування дій, соціальна поведінка. Може бути втрачено здатність контролювати і регулювати активність, помічати й виправляти власні помилки (стурбованість хворого станом пам'яті, здатність вчасно реагувати на помилки при виконанні тестів).

Результати метааналізу 22 госпітальних та 8 популяційних досліджень інсультних когорт свідчать, що 10% пацієнтів мали деменцію до розвитку в них інсульту, а в 10% деменція дебютувала після першого перенесеного інсульту. Більш ніж у 30% хворих нові випадки деменції виникли після другого інсульту. Раніше виявлені фактори ризику, особливо артеріальна гіпертензія (АГ), зміни в білій речовині мозку й асоційована нейродегенеративна патологія (амілоїдоз, відкладання β-амілоїду), посилюють патологічний стан і можуть призводити до інсульту. Зміни в білій речовині мозку так чи інакше створюють умови, за яких виникає інсульт, і це спричиняє розвиток деменції (Pendlebury S.T., Rothwell P.M., 2009).

Однак навіть при значних (нестратегічних) зонах порушення мозкового кровообігу

деменція може не розвиватися. У дослідженні LADIS (Leukoaraiosis And DISability) за участю 184 пацієнтів, що перенесли інсульт та спочатку не страждали на деменцію, було показано її розвиток при повторних інсультах у 7% (Poggesi A. et al., 2014). На основі отриманих даних доповідач зробив висновок, що два ймовірні механізми виникнення постінсультної деменції — наявність факторів ризику її розвитку до інсульту та патологічні причини, що сприяють її появі внаслідок судинної катастрофи, — не обов'язково взаємовиключають одне одного. Доведено взаємодію механізмів судинних факторів ризику та ХА. Є дослідження, в яких вивчали кореляцію АГ із відкладанням β-амілоїду, порушенням гематоенцефалічного бар'єра та прозапальним станом. Окрім того, інші фактори ризику (діабет, підвищення рівня гомоцистеїну, високий рівень споживання жиру, куріння) сприяють тау-гіперфосфорилюванню, внаслідок якого розвивається деменція.

Дані останніх сучасних широкомасштабних досліджень у галузі генетики вражають: шляхом вивчення геному вчені намагаються знайти ген, що відповідає за розвиток тієї чи іншої патології. Дослідники з медичної школи Бостонського університету з'ясували, що ген FOXF2 збільшував ймовірність появи інсульту через хворобу дрібних судин мозку. На їхню думку, це захворювання не лише викликає інсульт, а й виступає основним фактором ризику розвитку деменції і пов'язане з порушенням ходи та депресією (*Lancet Neurology*, 2016). Ген FOXF2 впливає на формування гематоенцефалічного бар'єра під час розвитку плоду, а в дорослому віці — на його цілісність.

Генетика, безумовно, визначає більшість особливостей появи й перебігу захворювань, проте необхідно передбачати наявність модифікованих і немодифікованих факторів ризику, оскільки це допоможе захистити пацієнта і дещо відстрочити розвиток деменції та інсульту. Добре усім відомі модифіковані фактори — це, зокрема, рівень освіти, фізична активність, контроль АГ та рівня холестерину, вживання антикоагулянтів.

Доповідач звернув увагу аудиторії на цілі медичних інтервенцій при деменції та інсульті. Передусім це забезпечення ефективної первинної та вторинної профілактики, спасіння життя, збереження та/або відновлення функцій і поліпшення якості життя.

Цитиколін — нативна речовина спрямованої дії, яку можна порівняти із селективно діючими синаптотропними засобами, що взаємодіють із рецептором за принципом мішені. Тут мішенню служить реакція переходу цитидин-5'-дифосфохоліну (біохімічна назва цитиколіну) в фосфотидилхолін (Афанасьєв В.В., 2016). Цитиколін є стабілізатором реакцій мембранного циклу Кребса, чинить захисний вплив на компоненти біологічних мембран нейрональних, гліальних та ендотеліальних клітин, сприяючи процесам відновлення мозку після інсульту, а також нейропротекції при хронічному судинному ураженні. На фармацевтичному ринку України доступний препарат Цераксон®, що містить цитидин-5'-дифосфохолін.

У країнах Західної Європи історія клінічного використання цитиколіну нараховує понад 30 років, протягом яких накопичено також значну кількість даних клінічних досліджень.

Віктор Олександрович навів дані довготривалого дослідження цитиколіну J. Alvarez-Sabin et al. (2013, 2016). Мета першої частини випробування полягала у визначенні профілю безпеки цитиколіну після ішемічного інсульту при тривалому застосуванні препарату, а друга фокусувалася на якості життя таких пацієнтів та відновленні втрачених когнітивних функцій. Це були рандомізовані дослідження, що проводилися в паралельних групах. Критерієм виключення виступала деменція до інсульту. Оцінювали велику кількість тестів у шести когнітивних доменах — це увага, пам'ять, мова, виконавчі функції, просторова орієнтація та орієнтація в часі, швидкість рухів. Дослідження показали, що тривала терапія цитиколіном (12 міс) осіб із першим ішемічним інсультом добре переносилася (частота побічних реакцій — 2,3%). Препарат підвищував вірогідність поліпшення порушених внаслідок інсульту когнітивних функцій. Друга частина випробування продемонструвала, що пацієнти з когнітивними проблемами мали нижчу якість життя через 2 роки після ішемічного інсульту порівняно з тими, у яких когнітивних порушень не було. Далі дослідники проаналізували дані хворих, що приймали та не приймали цитиколін. Терапія цитиколіном асоціювалася з вищим рівнем якості життя пацієнтів через 2 роки після інсульту, що, ймовірно, пов'язано з поліпшенням їхнього когнітивного статусу. Дослідники дійшли висновку, що знижений внаслідок інсульту когнітивний статус пацієнтів, які отримували лікування цим препаратом, через 2 роки достовірно покращувався ($p=0,005$). Тривала терапія цитиколіном по 1000 мг/добу, перорально, від 6 міс до 2 років (Цераксон® саше) достовірно підвищує порушені внаслідок першого ішемічного інсульту когнітивні функції та якість життя хворих.



Продовжуючи тему деменції у пацієнтів, що перенесли порушення мозкового кровообігу, **В.І. Пашковський**, завідувач неврологічного відділення № 1 Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, виступив із доповіддю

«Від нейропротекції до відновлення». Актуальність проблеми б'є усі можливі рекорди, адже у більшості країн світу проблема постаріння населення диктує необхідність винайдення лікування розладів, пов'язаних із віком, серед яких домінують дегенеративні й судинні захворювання головного мозку, що призводять до розвитку виражених когнітивних порушень. За статистикою, деменція є у 10% осіб віком від 65 років і у 50% — від 85 років (Costa P.T. et al., 1996; Hebert L.E. et al., 2003). Наявні дані про те, що кількість пацієнтів із ХА та іншими деменціями збільшилася з 20,2 млн 1990 р. до 43,8 млн осіб 2016 р. (*Lancet Neurology*, 2016).

Деменція є не нозологічною формою, а синдромом, до розвитку якого може призвести ціла група різних за етіологією та патогенезом захворювань головного мозку. У літературі описано понад 100 хвороб, що спричиняють порушення когнітивних функцій, які необхідно диференціювати між собою. Передусім це нейродегенеративні патології (ХА, деменція з тільцями Леві, лобно-скорова деменція, первинна прогресуюча афазія, кірково-базальна дегенерація), захворювання з переважним ураженням базальних гангліїв (хвороба Паркінсона, прогресуючий над'ядерний параліч, хорея Гантінгтона), судинні патології головного мозку (наслідки інсульту, мультиінфарктні стани, хвороба Бінсвангера,

прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія), поєднані судинно-дегенеративні захворювання, дисметаболічні розлади (алкоголізм, гостра й хронічна гіпоксія; печінкова, ниркова патологія та інші соматичні хвороби внутрішніх органів; оборотні когнітивні розлади — недостатність вітамінів, фолієвої кислоти, гіпотиреоз, інтоксикації ліками, солями важких металів). Нейроінфекції та демієлінізуючі захворювання нервової системи досить часто дебютують із когнітивних розладів (ВІЛ-асоційована енцефалопатія, хвороба Крейтцфельда — Якоба, наслідки менінгоенцефалітів, розсіяний склероз).

За даними, наведеними Вадимом Івановичем, судинна деменція (СД) становить 15-20% усіх випадків деменції та є другою за частотою у країнах Західної Європи і США. Але в деяких країнах світу, таких як Росія, Фінляндія, Китай і Японія, СД посідає перше місце і зустрічається частіше, ніж ХА. У 20% випадків СД нагадує за перебігом ХА, а в 10-20% вони поєднані. Сучасні фундаментальні дослідження свідчать, що судинна мозкова недостатність є одним із важливих факторів патогенезу ХА. Це гетерогенна група дементних синдромів, які виникають унаслідок різних васкулярних причин, що проявляються різноманітними змінами в мозку й призводять до своєрідних клінічних симптомів. Існують певні критерії, які дозволяють із впевненістю визначити саме СД. Насамперед це наявність самої деменції, ЦВЗ та взаємозв'язок між цими двома захворюваннями. Якщо є раннє погіршення, прогресуюче зниження пам'яті та інших когнітивних функцій, але немає відповідних змін мозку при нейровізуалізації, вогнищевих неврологічних симптомів (за виключенням когнітивних порушень) та ознак ЦВЗ за даними нейровізуалізації, діагноз СД маловірогідний.

Проблема СД є не тільки медичною, але й соціальною, позаяк це захворювання погіршує якість життя хворих і призводить до великих економічних втрат внаслідок необхідності постійного спостереження та догляду за особами з тяжкими формами СД. В Україні основне навантаження з догляду за пацієнтом лягає на його родичів. Із погіршенням стану хворого воно зростає, що призводить до погіршення психічного стану опікуна, а надалі — до появи або загострення у нього хронічних соматичних захворювань. Значимість проблеми СД визнається ще й тим фактом, що тривалість життя пацієнтів значно менша, ніж у відповідній віковій популяції осіб без деменції, а також при ХА. Летальність серед хворих із судинною формою деменції в похилому віці протягом 3 років становила 66,7%, тоді як при ХА — 42,2%, а серед одноклітків без деменції — 23,1% (Skoog I. et al., 1996). Найвищий ризик СД спостерігається в осіб із перенесеними інсультами (8,4% на рік). Деменція розвивається у 26,3% випадків через 2 місяці і у 31,8% — через 3 місяці після інсульту (Fleming K.C. et al., 1995). А смертність хворих на постінсультну деменцію в найближчі роки після інсульту утричі вища, ніж у постінсультних осіб без деменції (Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В., 2006).

Провідну роль у формуванні деменції при судинних патологіях головного мозку відіграє ураження білої речовини мозку і базальних гангліїв, таламуса, що призводить до порушення зв'язку лобних відділів і підкіркових структур (феномен кірково-підкіркового роз'єднання). Основним патогенетичним фактором розвитку цього феномена є АГ, яка спричиняє зміни судинної стінки (мікроатероматоз, ліпогліаноз), переважно в судинах мікроциркуляторного русла. Внаслідок цього

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

виникає артеріосклероз, що зумовлює зміну фізіологічної реактивності судин. Ця судинна патологія (судинне ремоделювання) призводить до зниження перфузії, розвитку ішемії білої речовини головного мозку і множинних лакунарних інфарктів. У результаті їхнього кумулятивного ефекту відбувається втрата мозкової тканини.

Діагностика СД полягає у прижиттєвій візуалізації мозкових структур (магнітно-резонансна, комп'ютерна та позитронно-емісійна томографія головного мозку). Всі дементні когнітивні дисфункції мають бути об'єктивізовані, для цього існує набір шкал. Більшість розроблено для визначення рівня когніції, але важливим показником є оцінка якості життя на тлі когнітивних порушень. Із метою нейропсихологічного дослідження використовуються наступні інструменти: коротка шкала оцінки психічного здоров'я (MMSE), монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), шкала оцінки когнітивних функцій при ХА (ADAS-Cog), тест малювання годинника та ін. Нейрофізіологічні дослідження — електроенцефалографія (ЕЕГ), ЕЕГ-картування — метод комп'ютерного аналізу та відображення просторової організації електричної активності головного мозку, вивчення зорових викликаних потенціалів. Досить важливі біохімічні обстеження (концентрація тау-протеїну в цереброспінальній рідині у носіїв мутації APP-гену в 3 рази вища, ніж у здорових осіб) та генетичне тестування. Доведено, що на нейротрансмітерні системи впливають інгібітори холінестерази (галантамін у дозі 8–32 мг/добу, донепезил по 5–10 мг/добу, ривастигмін у дозі 2–12 мг/добу), антагоністи N-метил-D-аспартатних рецепторів (мемантину гідрохлорид по 5–20 мг/добу). Нейропротекторна терапія спрямована на збереження і підвищення життєздатності нейронів, корекцію порушень вільнорадикальних процесів, обміну кальцію.

Лікування когнітивних дисфункцій має декілька основних напрямів: це психосоціальні, поведінкові та медикаментозні методи впливу. Досі немає високоефективних способів терапії пацієнтів; для препаратів, що показали високий ступінь ефективності у доклінічних випробуваннях, не отримано подібних показників у дослідженнях за участю людей. В одному з останніх оглядів незалежних досліджень із застосуванням оригінальних препаратів, проведеному в 2017 р. групою американських вчених (Farooq M.U., Goshgarian S. et al.), наведено результати вивчення донепезилу, галантаміну та мемантину для лікування судинних деменцій. Також представлені дані рандомізованих контрольованих досліджень цитиколіну та актовегіну при судинних когнітивних порушеннях. Зокрема, у відкритому рандомізованому випробуванні показано, що тривала терапія цитиколіном у пацієнтів, які перенесли інсульт, була безпечною і сприяла більш значному порівняно із групою контролю (лікування без цитиколіну) поліпшенню когнітивних параметрів: уваги та виконавчих функцій (відношення шансів [ВШ] 1,721, $p=0,027$, через 6 місяців і 2,379, $p=0,007$, через 12 місяців) і орієнтації в часі (ВШ 1,780, $p=0,042$, через 6 місяців; ВШ 2,155, $p=0,045$, через 12 місяців) (Alvarez-Sabín J. et al., 2013). Недавнє відкрите рандомізоване дослідження в паралельних групах (цитиколіну та стандартної терапії) показало, що цитиколін сприяв вірогідному поліпшенню когнітивного статусу пацієнтів після інсульту ($p=0,005$) і підвищував якість їхнього життя ($0,67 \pm 0,26$ проти $0,58 \pm 0,30$; $p=0,041$; показники згідно з опитувальником EQ-5D у групах цитиколіну та стандартного лікування відповідно (Alvarez-Sabín J., Santamarina E., et al., 2016). У 12-місячному рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в паралельних групах (актовегіну й плацебо) було продемонстровано, що зміна показника за шкалою ADAS-Cog+ становила -6,8 для групи актовегіну й -4,6 — плацебо (різниця -2,3; 95% довірчий інтервал; $p=0,005$). Тобто актовегін вірогідно поліпшував когнітивну функцію (Guekht A. et al., 2017).

На завершення доповіді В.І. Пашковський наголосив, що медикаментозне лікування є одним із компонентів у комплексі заходів, що включають активну фізичну, психологічну і соціальну реабілітацію.



Фармацевтичний ринок пропонує споживачеві достатню кількість лікарських засобів, що містять одну й ту саму діючу речовину. Один серед препаратів-аналогів є оригінальним, а всі інші — його копії, тобто генерики. Оригінальні препарати, як правило, коштують дорожче, і цьому є пояснення. Оригінальний препарат — це абсолютно нова розробка фармацевтичної компанії, на створення та виведення на ринок якої йде багато років кропіткої праці і чимало коштів — у сучасних умовах близько 15 років та 2,5 млрд доларів. Щоб зробити обґрунтований вибір між оригінальним препаратом і його копіями, лікар повинен чітко уявляти, в чому полягає різниця між ними.

Розібратись у цьому питанні без участі фармаколога важко. Саме тому Н.В. Бездітко, професор Національного фармацевтичного університету (м. Харків) виступила з доповіддю «Взаємозамінність лікарських засобів: погляд клінічного фармаколога».

З позиції фармакології та біохімії препарат цитиколін є, без сумніву, дієвим, адже це ендогенний нуклеозид, що за хімічним складом являє сполуку цитидину і холіну. Основна фізіологічна роль ендогенного цитидину-5'-дифосфохоліну (цитиколіну) зводиться до участі в синтезі структурних фосфоліпідів клітинних мембран, що має особливе значення для нормального функціонування нервової тканини. Крім того, цитиколін є також донатором холіну, який використовується клітинами нервової системи для синтезу ацетилхоліну — одного із ключових медіаторів нервової системи, та донатором цитидину, необхідного для синтезу нуклеотидів.

Якщо підвищується потреба в ацетилхоліні (наприклад, при впливі пошкоджувального фактора), в умовах погіршення його доставки до нервової системи через зниження кровотоку джерелом синтезу медіатора стає фосфатидилхолін із клітинних мембран. При цьому настають незворотні зміни в мембрані нейрона, що призводить до загибелі клітин та збільшення зони пошкодження. Цей процес отримав назву «автоканібалізм». У такій ситуації надходження в організм екзогенного цитиколіну у вигляді лікарського засобу в буквальному сенсі «рятує» клітинні мембрани, а отже і нервові клітини, від руйнування. Завдяки надходженню субстрату ззовні можна підтримати рівень синтезу медіатора, зберегти структуру та функції мембрани й запобігти подальшому пошкодженню сусідніх клітин. З урахуванням молекулярних механізмів стає зрозуміло, що в умовах ішемії, хронічних когнітивних порушень застосування цитиколіну забезпечує позитивний вплив на клінічний стан хворого.

Зниження вивільнення ацетилхоліну і порушення холінергічної передачі — важливі фактори розвитку когнітивного дефіциту. При окисненні холіну утворюється бетаїн — донатор метильних груп в енергетичних реакціях центральної нервової системи. Цитиколін сприяє збільшенню утворення медіатора допаміну, до того ж він здатен підвищувати кількість циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників — важливого фактора нейрорепарації при інсульті (Шавловська О.А., 2014; Saver J.L., 2008; Савустяненко А.В., 2014).

Оригінальний препарат цитиколіну — Цераксон®. Поряд із ним на фармацевтичному ринку України, з урахуванням лікарської форми та дозування, наявні ще 43 лікарських препарати (ЛП) під 16 торговими назвами, які містять цитиколін як діючу речовину. Але не кожний цитиколін — Цераксон®. Стратегія щодо зменшення вартості бюджетних витрат на ЛП є світовою, тому в усіх без винятку країнах збільшується кількість генериків. Лікарям і пацієнтам добре відомо, що генерики дешевші за оригінальні препарати. Проте в чому

ще полягають відмінності між ними? Для прийняття обґрунтованого рішення про заміну оригінального лікарського засобу на генерик у кожному конкретному випадку лікар має чітко уявляти, що таке генерик і чим він відрізняється від оригінального препарату.

Згідно з нормативними документами МОЗ України, оригінальний (інноваційний) ЛП — це препарат, який вперше у світі зареєстрований на основі повної документації, що стосується його ефективності, безпеки та якості (повного реєстраційного дос'є). Генеричний ЛП (генерик, взаємозамінний; далі — генерик) — це лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку ж лікарську форму, що й референтний препарат, і чия взаємозамінність із референтним препаратом доведена відповідними дослідженнями. Різні солі, прості та складні ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважаються однією і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та ефективності. Ці визначення повністю узгоджуються з міжнародними документами — положеннями ВООЗ, FDA, лікарськими законодавствами інших країн. Наявність повного комплексу доклінічних (*in vitro* та *in vivo* на лабораторних тваринах) і клінічних (за участю здорових добровольців і різних контингентів пацієнтів) — основна відмінність оригінального цитиколіну (препарат Цераксон®).

Для генеричних ЛП за чинним законодавством (як українським, так і міжнародним) проведення доклінічних та клінічних перед- і постреєстраційних досліджень не потрібне. Це дозволяє істотно знизити витрати на створення препаратів-генериків. Таким чином, доказова база ефективності та безпеки цитиколіну — це доказова база препарату Цераксон®, яка не може бути автоматично перенесена на будь-який із його генериків.

Основною проблемою виведення генерика на ринок є документальне підтвердження його відповідності оригінальному препарату за біоеквівалентністю. На сьогодні в Україні виробник може зареєструвати ЛП такими способами:

- за повним дос'є;
- за біоеквівалентністю (дослідження біодоступності за участю здорових добровольців);
- за біоейверами (фармацевтична еквівалентність);
- за результатами порівняльних клінічних досліджень з обмеженим контингентом пацієнтів;
- за літературною довідкою.

Фармацевтична еквівалентність передбачає, що оригінальний і відтворений лікарський засіб містять одну й ту саму активну субстанцію в однаковій кількості та лікарській формі. Але вона не враховує порівняння за ізомерним складом. Відомо, що різні ізомери (а у цитиколіну їх декілька) можуть відрізнятися за ефективністю і безпекою.

При реєстрації ЛП допускаються відмінності між оригінальними і генеричними лікарськими засобами щодо допоміжних речовин. І саме за їх складом та якістю генерики можуть суттєво відрізнятися як один від одного, так і від оригінального препарату. Водночас фармацевтам добре відомо, що склад і якість допоміжних речовин значно впливають на міцність, розчинність таблеток, час вивільнення діючої речовини, її стабільність при зберіганні, а відповідно — на клінічну ефективність та безпеку ЛП. Це особливо важливо для цитиколіну з урахуванням того факту, що саме допоміжні речовини становлять основну масу таблетки (біля 90%).

Біологічна еквівалентність передбачає, що фармацевтично еквівалентні препарати мають порівнянну біодоступність — швидкість і ступінь всмоктування діючої речовини у системний кровотік. Біоеквівалентність встановлюється в експериментальних дослідженнях за участю обмеженої кількості здорових добровольців. При цьому, за регламентом ВООЗ і ЄС, допускається розходження в показниках біодоступності оригінального препарату і його генерика в межах $\pm 20\%$ (відповідно, різниця між окремими препаратами може сягати 40%). Оцінка біоеквівалентності є досить складним і дорогим дослідженням, тому далеко не для всіх генеричних препаратів вона проведена.

Доведена біоеквівалентність генерика оригіналу з високим ступенем ймовірності дозволяє припускати, але не гарантує рівну терапевтичну еквівалентність. Біоеквівалентність вивчається за участю здорових добровольців при одноразовому введенні максимальної терапевтичної дози. У пацієнтів із хронічними захворюваннями, в осіб похилого віку на показники біодоступності (а відповідно, на активну дозу препарату в загальному кровотоку) можуть впливати численні чинники.

Терапевтична еквівалентність — однакова клінічна ефективність і безпека ЛП, що містять однакову діючу речовину — встановлюється при проведенні прямих порівняльних клінічних досліджень. У США і ЄС за результатами таких досліджень генерику, який продемонстрував терапевтичну еквівалентність з оригіналом, присвоюється код А. Генерики, які з різних причин на даний час не можна вважати терапевтично еквівалентними оригінальним препаратам, мають код В. Генерики з кодом А визнаються взаємозамінними препаратами і вносяться у спеціальний довідник — «Помаранчеву книгу». В Україні нині існує аналог «Помаранчевої книги» — «Довідник еквівалентності лікарських засобів» — перше у країні видання, що на підставі документації, наданої до Фармцентру МОЗ України, інформує, які саме генеричні ЛП на нашому фармацевтичному ринку мають біоеквівалентність оригіналу.

Література

1. Seshadri S., Wolf P.A. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study // Lancet Neurol. — 2007. — 6 (12). — P. 1106–1114.
2. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. — 2009. — 8 (11). — 1006–1018.
3. Poggesi A., Gouw A., van der Flier W. Neurological abnormalities predict disability: the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) study // J Neurol. — 2014. — 261 (6). — P. 1160–1169.
4. Neurology Working Groups of CHARGE Consortium, SIGN, and ISGC. Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies // Lancet Neurol. — 2016. — 15 (7). — P. 695–707.
5. Афанасьев В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов // Медицина неотложных состояний. — 2016. — 1 (72). — P. 46–50.
6. Alvarez-Sabín J., Ortega G., Jacas C., et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // Cerebrovasc Dis. — 2013. — 35 (2). — P. 146–154; doi: 10.1159/000346602.
7. Alvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O., et al. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke // Int J Mol Sci. — 2016. — 17 (3). — P. 390.
8. Costa P.T., Williams T.F., Allbert M.S., et al. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias (Clinical Practice Guideline, Number 1, Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Services, AHCPR Publication No. 97-0702, 1996). — Washington DC: AHCPR.
9. Hebert L.E., Scherr P.A., Bienias J.L., et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census // Archives of Neurology. — 2003. — 60 (8). — P. 1119–1122.
10. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // Lancet. — 1996. — 347 (9009). — P. 11–301.
11. Fleming K.C. et al. Dementia: Diagnosis and evaluation // Mayo Clin Proc. — 1995. — 70. — P. 1093–1107.
12. Мищенко Т.С., Дмитриева Е.В. Сосудистая деменция: диагностика, лечение и профилактика // Международный неврологический журнал. — 2006. — 2 (6).
13. Farooq M.U., Min J., Goshgarian C., Gorelick P.B. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment // CNS Drugs. — 2017. — 31 (9). — P. 759–776.
14. Шавловская О.А. Цитиколін — новые терапевтические возможности // Лечащий врач. — 2014. — № 10.
15. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev Neurol Dis. — 2008. — 5 (4). — P. 167–177.
16. Савустяненко А.В. Цитиколін: механизм действия и клиническая эффективность при лечении ишемического инсульта, хронических цереброваскулярных расстройств и травматического повреждения головного мозга // Международный неврологический журнал. — 2014. — № 2.

Підготувала **Тетяна Антонюк**

Стаття друкується за підтримки
ТОВ «Такеда Україна».

UA/CIT/1218/0038



ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Лауреат національних
рейтингів «Панацея»
2007, 2010, 2012, 2013 років



Достовірно збільшує вірогідність
повного відновлення пацієнтів
після ішемічного інсульту та черепно-мозкової травми^{2,3}

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін покращує функціонування таких мембранних механізмів як робота іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін проявляє протинабрякові властивості, які сприяють зменшенню набряку 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. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, епізодичну діарею, алергічні реакції, озноб, набряки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519–525.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

