

М. Святкевич, П. Гриб, відділення експериментальної фармакології, Медичний науково-дослідний інститут ім. М. Моссаковського, Польська академія наук, м. Варшава, Польща

# Цитиколін для підтримки пам'яті в людей старшого віку

Старіння характеризується розвитком широкого спектра патологій, проте традиційно його розглядають як природний процес, а отже, не як хворобу. Коли старіння не ускладнюється неврологічними або психіатричними захворюваннями, когнітивні функції не порушуються, але сповільнюються. Зокрема, в осіб середнього та похилого віку помітно погіршується пам'ять та її складові, що вважаються фізіологічними. Майже кожен суб'єктивно відчуває певне погіршення пам'яті зі старінням, що проявляється, серед іншого, як подовження часу, необхідного для запам'ятовування нової інформації та пригадування інформації, яку згадували раніше. Частим аспектом вікової недостатності людської пам'яті є погіршення епізодичної пам'яті, тобто пам'яті щоденних подій, які можна чітко висловити або вигадати (наприклад, час, географічне розташування, пов'язані емоції та інша контекстна інформація). Підтримку або зменшення втрати одного чи кількох когнітивних процесів, пов'язаних із пам'яттю, вважають сприятливим фізіологічним ефектом.

Цитиколін – загальна назва речовини, ідентичної цитидин-5'-дифосфохоліну (ЦДФ-холіну), природному метаболіту, який присутній у невеликих кількостях у кожній живій клітині та відіграє вирішальну роль у синтезі клітинних фосfolіпідів. ЦДФ-холін з екзогенного джерела, відомий як цитиколін, використовують в медицині з 1970-х років як рецептурний препарат із нейропротекторною дією, показаний при різних хронічних і гострих неврологічних захворюваннях (наприклад, хворобі Паркінсона, інсульті, травмах головного і спинного мозку, глаукомі).

У людини цитиколін після прийому всередину добре всмоктується і швидко розщеплюється на холін і цитидин. Це призводить до помітного підвищення рівня холіну в крові, тоді як цитидин швидко перетворюється на уридин. Далі холін й уридин потрапляють у клітини людського тіла та приєднуються до відповідних метаболічних шляхів. За аналогією з терміном «проліки», який використовують у фармації для опису сполуки, що метаболізується в організмі з утворенням активної речовини, цитиколін можна називати «пронутрієнтом», котрий в організмі людини виробляє холін і уридин як «активні нутрієнти».

Протягом десятиліть медичного використання стало очевидним, що застосування цитиколіну не пов'язане з будь-якими значними побічними ефектами і жодних протипоказань до його використання ніколи не було зазначено. Майже ідеальна переносимість цитиколіну, яку спостерігали в клінічних дослідженнях, була підтверджена результатами субхронічних токсикологічних експериментів. У різних дослідженнях пацієнти отримували щоденні дози цитиколіну до 2 г парентерально або перорально.

## Клінічні дослідження з оцінки впливу цитиколіну на пам'ять у загалом здорових осіб середнього та старшого віку

Серед випробувань цитиколіну в осіб із початково нормальною когнітивною функцією вартують уваги

проспективні інтервенційні дослідження, в яких оцінювали вплив препарату на показники пам'яті та відповідний радіологічний корелят пам'яті (лейкоареоз).

Плацебо-контрольоване дослідження P.A. Spiers і співавт. (1996) проводилося за участю загалом здорових чоловіків і жінок віком від 50 до 85 років. Критеріями виключення були, серед іншого, наявність активних медичних, неврологічних або психіатричних захворювань та оцінка за короткою шкалою психічних функцій (MMSE) >26 балів із можливих 30.

Дослідження складалося з двох етапів. Перший етап був рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, під час якого учасники приймали плацебо або цитиколін по 500 мг 2 р/день протягом 3 міс. Пацієнти, які отримували цитиколін, мали значно вищі середні концентрації холіну в плазмі крові, ніж суб'єкти, котрі отримували плацебо. Крім того, пацієнти групи цитиколіну з відносно неефективною пам'яттю продемонстрували тенденцію до покращення стандартизованого показника функції пам'яті. На другому етапі підгрупа учасників із відносно неефективною пам'яттю отримувала цитиколін 1000 мг 2 р/день або плацебо протягом 2 міс із 10-денним періодом «вимивання»; при цьому було чітко підтверджено покращення вербальної пам'яті після прийому цитиколіну.

У плацебо-контрольованому перехресному дослідженні X.A. Alvarez і співавт. (1997) пацієнтам старшого віку (середній вік – 66 років) без деменції цитиколін призначали в добовій дозі 500 або 1000 мг перорально протягом 4 тиж. Вплив лікування на продуктивність пам'яті оцінювали за допомогою нейропсихологічних тестів, які визначали наступні завдання пам'яті: пригадування слів, розпізнавання слів, негайне пригадування та відстрочене пригадування об'єктів, а також розпізнавання об'єктів. Після 4 тиж лікування цитиколіном було відмічено покращення у 2 із 5 завдань пам'яті, а саме у пригадуванні слів ( $p < 0,02$ ) і відстроченому пригадуванні об'єктів ( $p < 0,001$ ).

У дослідженні L. Feng і співавт. (2017) для дослідження впливу цитиколіну на показники роботи мозолистого тіла (з'єднує ліву і праву півкулі головного мозку) в пацієнтів з лейкоареозом використали дифузійну тензорну візуалізацію (ДТВ). Цей метод дозволяє кількісно описати патерни дифузії молекул води в білій речовині мозку, які пов'язані з мікродеталлями архітектури тканин, як-от цілісність мієліну. В основній групі пацієнти приймали цитиколін 600 мг/день протягом року, тоді як контрольна група препарат не отримувала. Кількісну ДТВ трьох частин мозолистого тіла проводили під час рекрутування та після одного року лікування цитиколіном. Порівняно з результатами, отриманими на початку випробування, через рік у хворих контрольної групи спостерігалось збільшення середньої дифузійності (MD) і зниження фракційної анізотропії (FA) в усіх трьох частинах, що свідчить про прогресування патології. У пацієнтів, які отримували цитиколін, також спостерігалось зниження FA, але в усіх трьох частинах воно було помітно меншим, ніж у контрольній групі. Прийом цитиколіну протягом одного року забезпечував стабільні значення MD, і цей ефект чітко відрізнявся від такого в контрольній групі. Отримані дані свідчать про те, що в пацієнтів із лейкоареозом цитиколін може зменшувати пошкодження аксонів і мієліну та сприяти відновленню мозолистого тіла.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні E. Nakazaki і співавт. (2021) визначали вплив перорального прийому цитиколіну на пам'ять у загалом здорових людей із віковими порушеннями пам'яті. Чоловіків і жінок віком від 50 до 85 років рандомізували для прийому плацебо або цитиколіну 500 мг/день протягом 12 тиж. Когнітивні показники оцінювали на початку та в кінці втручання за допомогою комп'ютеризованих тестів, розроблених і валідованих Кембриджським університетом. Ці тести оцінюють оперативну пам'ять, короткочасну просторову пам'ять, короткочасну словесну пам'ять, епізодичну пам'ять, вибіркову увагу та стійку увагу. Порівняно з тими, хто приймав плацебо, учасники групи цитиколіну продемонстрували значне покращення епізодичної пам'яті та загальної пам'яті. Автори дійшли висновку, що їхні результати збігаються з двома попередніми дослідженнями, які свідчать про позитивний вплив цитиколіну на пам'ять у людей середнього та старшого віку.

## Вплив цитиколіну на пам'ять у пацієнтів з хронічними неврологічними захворюваннями

Цитиколін є добре вивченим як рецептурний препарат для лікування неврологічних захворювань – як гострих (ішемічний інсульт, черепно-мозкова травма), так і хронічних (деменція, хвороба Паркінсона).

Остання версія Кокранівського огляду цитиколіну для лікування когнітивних і поведінкових розладів, пов'язаних із хронічними церебральними захворюваннями у людей похилого віку, включила аналіз 14 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів із симптомами починаючи від розладів пам'яті до легких судинних когнітивних порушень, судинної або сенільної деменції. Результати продемонстрували користь цитиколіну для пам'яті та поведінки. Відношення шансів для загального покращення після активного лікування порівняно з плацебо становило 8,89 ( $p < 0,001$ ), що вказує на досить сильний ефект препарату. Важливо, що ефективність цитиколіну суттєво відрізнялася від ефекту плацебо незалежно від патогенезу церебрального розладу. Це свідчить, що позитивний вплив цитиколіну на пам'ять не залежить від типу основної патології головного мозку, а відповідальний механізм, ймовірно, є таким самим, як і в людей похилого віку без когнітивних порушень.

Продовження на стор. 30.

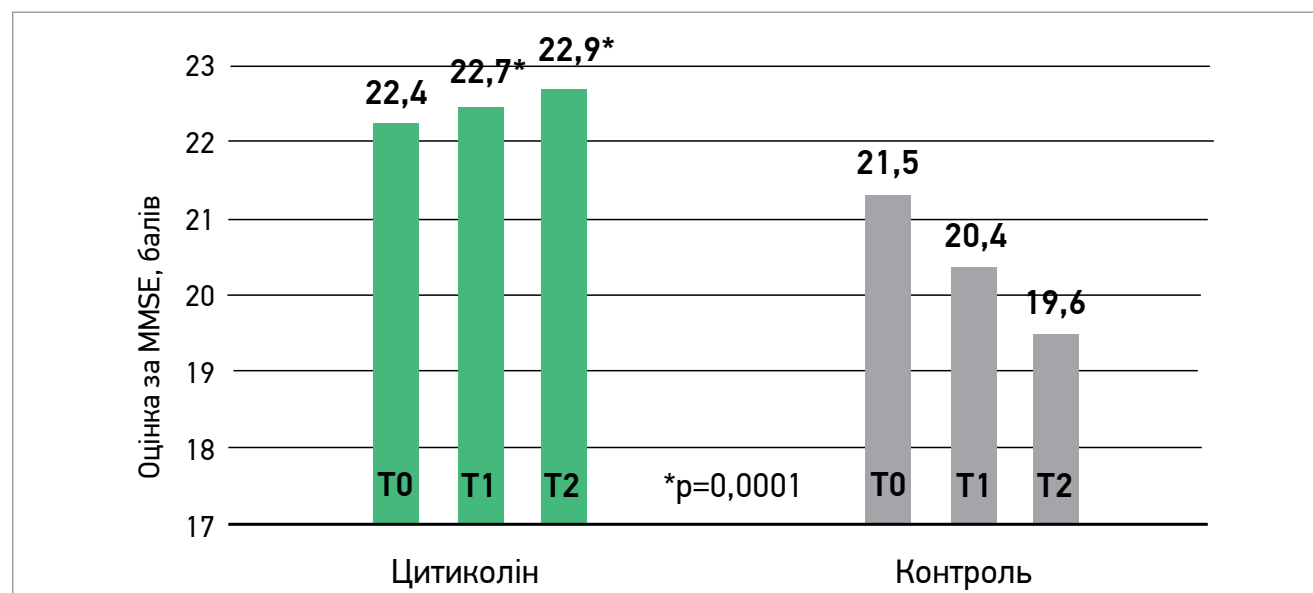


Рис. Ефективність Цераксону при судинних когнітивних порушеннях: дослідження IDEALE

Примітки: T0 – початково; T1 – через 3 міс; T2 – через 9 міс.

## Цитиколін для підтримки пам'яті в людей старшого віку

Продовження. Початок на стор. 29.

Окрім даних, розглянутих у вищезгаданому Кокранівському аналізі, у 2013 році були опубліковані результати італійського відкритого багаточетного дослідження IDEALE. Його метою було оцінити ефективність і безпеку перорального цитиколіну в людей старшого віку з легкими судинними когнітивними порушеннями. У дослідженні взяли участь 349 пацієнтів, з яких 265 (122 чоловіки та 143 жінки) приймали цитиколін, а решта 84 його не отримували (контрольна група). Критеріями включення були вік не менше 65 років, суб'єктивні скарги на пам'ять, кількість балів за MMSE не менше 21 (вказує на легкий ступінь когнітивних порушень) і нейрорадіологічні докази ураження судин головного мозку. Унікальність цього дослідження полягає в тому, що лікування проводилося протягом 9 міс – довше, ніж у більшості попередніх випробувань.

Результати показали, що пацієнти, які отримували цитиколін, мали незмінні показники MMSE (22,4±4 на початку; 22,7±4 через 3 міс та 22,9±4 через 9 міс), тоді як у контрольній групі спостерігалось погіршення показника MMSE (21,5±6,9 на початку; 20,4±6,6 через 3 міс та 19,6±6,3 через 9 міс) (рис.). Різниця між групами була статистично незначущою на початку дослідження, але досягла високої значущості як через 3, так і через 9 міс дослідження ( $p < 0,0001$ ).

Таблиця. Докази позитивного впливу цитиколіну на пам'ять у когнітивно нормальних людей середнього та старшого віку

Рівні доказів	Головні результати
Епідеміологічні / когортні дослідження	Реципрокний зв'язок між доступністю холіну та ефективністю пам'яті
Фундаментальні / експериментальні дослідження	Цитиколін є ефективним джерелом біодоступного холіну та цитидину / уридину
Концептуальні дослідження в людей	Цитиколін покращує MPC- та MPT-біомаркери головного мозку
Інтервенційні дослідження в людей	Цитиколін позитивно впливає на людську пам'ять

### ВИСНОВКИ

Провідні світові ринки зараз переповнені сотнями дієтичних добавок, призначених для зміцнення здоров'я мозку та покращення когнітивних здібностей. Такі продукти призначені для людей похилого віку, які страждають від погіршення когнітивних функцій, а також для здорових дорослих, які прагнуть покращити чи підвищити продуктивність пам'яті або запобігти погіршенню когнітивних функцій. Багато авторів вказують на те, що цим «прискорювачам пам'яті» не варто довіряти, оскільки наукові докази, що стоять за ними, неадекватні, дослідження суперечливі та неточні, а багато досліджень мають методологічні недоліки.

Водночас позитивний вплив цитиколіну на людську пам'ять є обґрунтованим на різних рівнях – від фундаментальних й експериментальних випробувань до епідеміологічних і клінічних досліджень (табл.), що дозволяє впевнено рекомендувати цей препарат для підтримки пам'яті в людей середнього і старшого віку як зі збереженою когнітивною функцією, так і з хронічними неврологічними захворюваннями.

Список літератури знаходиться в редакції.

Świątkiewicz M., Grieb P. Citicoline for Supporting Memory in Aging Humans. *Aging and Disease*. Early access date: September 22, 2022. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2022.0913>

Переклав з англ. Олексій Терещенко

### КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



**Т.В. Юдіна, к. м. н., доцент кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету**

За даними досліджень, всі, хто переносять стан війни, чи то бійці, чи то цивільні, біологічно старіють на 10 років або навіть більше. І цей процес відбувається на тлі загального постаріння населення. Так, станом на 2021 рік в Україні частка людей віком 60 років і старше становила 24% порівняно з 16% дітей віком до 16 років. Для протидії цій тенденції створена парадигма здорового старіння – розвиток і підтримка функціональних можливостей, необхідних людині для благополучного життя в літньому віці.

Біологічне старіння лише слабо пов'язане з віком людини в роках – не існує «типової» літньої людини. Хоча деякі варіації в стані здоров'я літніх людей відображають їхню генетичну спадковість, більшість із них пов'язана з їхнім фізичним та соціальним середовищем, а також впливом цього середовища на їхні можливості та поведінку щодо здоров'я. Важливо, що ці фактори починають впливати на старіння з дитинства. Це означає, що літня людина з неблагополучного середовища найімовірніше матиме погане здоров'я і рідше матиме доступ до послуг і догляду, які можуть їй знадобитися.

У осіб старшого віку формується особлива своєрідна структура психічного укладу за рахунок погіршення образного мислення, зниження сили, врівноваженості, концентрації та рухомості основних нервових процесів, уповільнення психомоторних реакцій. Утім, нові дані вчених із Нідерландів вказують на те, що люди, які досягають «сторічної вікової межі», можуть зберегти свої когнітивні процеси у здоровому стані, навіть якщо їхній мозок має ознаки хвороби Альцгеймера.

Ці перспективи випливають із дослідження, у якому взяли участь 340 людей, котрі досягли сторічного віку. Вчені оцінили їх всіх як «когнітивно здорових» – 79 учасників повернулися на повторне когнітивне тестування після 19 міс. Когнітивні процеси учасників виглядали так, ніби вони були на 30 років молодшими: здатність приймати рішення, будувати плани та виконувати їх, зосередження на конкретних завданнях – все це вони виконували успішно. Навіть ті, у кого була генетична схильність до підвищеного ризику розвитку хвороби Альцгеймера, змогли вдало пройти тести. Дослідники зробили висновок, що люди з когнітивною стійкістю здатні накопичувати високі рівні пошкодження мозку, уникаючи появи клінічних симптомів. Тобто вони мають когнітивний резерв, який дозволяє їм уникати шкідливих наслідків при потенційних патологічних змінах мозку.

Багато досліджень показали, що фактори способу життя можуть сприяти когнітивній стійкості. Серед них – отримання якісної освіти; вибір професій, що мають справу зі складними фактами і набором даних; правильне харчування, активне дозвілля та спілкування з іншими людьми, а також регулярні фізичні тренування. Останні не просто покращують приплив крові до центральної нервової системи, а й потовщують кору й збільшують об'єм головного мозку, включно із зонами, пов'язаними з когнітивними функціями.

Підраховано, що модифікація 12 факторів ризику може запобігти або відстрочити до 40% випадків деменції. Такими факторами є менша освіта, порушення слуху, депресія, обмежені соціальні контакти, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія, куріння, цукровий діабет, надмірне вживання алкоголю, травми голови і забруднення повітря.

Багато з цих факторів мають судинний характер, тобто підвищують ризик розвитку інсульту. Один епізод інсульту асоціюється з когнітивним зниженням, що відповідає приблизно 7,9 року когнітивного старіння. Відновлення функцій після інсульту залежить від адекватної нейрогенеративної, яка складається з нейрогенезу (утворення нових нейронів) та нейропластичності (розвиток нових відростків, утворення нових синапсів).

Вікове когнітивне зниження також пов'язане зі зміною синаптичної пластичності. Із віком загальне розгалуження дендритів не зменшується, проте значно знижується щільність дендритних шипиків. Водночас відхилення від норми в морфології дендритних шипиків тісно пов'язане з деякими психічними розладами, розумовою відсталістю, наркоманією, гіпоксією й ішемією, епілепсією. За деяких нейродегенеративних захворювань, особливо за когнітивних порушень, як-от хвороба Альцгеймера чи хвороба Паркінсона, кількість і форма дендритних шипиків змінюється до того, як спостерігають загибель нейронів.

На сьогодні наявні дослідження, які свідчать про можливість корегувати кількість дендритних шипиків при різноманітних патологічних станах. Зокрема, ці ефекти продемонстровані для цитиколіну (Цераксону), який складається з двох молекул: дисфосфохоліну та цитидину.

Дифосфохолін реалізує мембраностабілізуючий ефект цитиколіну: відновлює активність  $Na^+/K^+$ -АТФази клітинної мембрани, знижує активність фосфоліпази А2, бере участь у синтезі фосфатидилхоліну, впливає на утворення вільних жирних кислот, підтримує синтез ацетилхоліну, збільшує вміст норадреналіну й дофаміну в нервовій тканині.

Своєю чергою, головним ефектом цитидину є підвищення нейропластичності завдяки значному збільшенню розгалуженості дендритів і щільності шипиків пірамідальних нейронів. Крім того, він гальмує апоптоз, посилює ангіо-, нейро-, гліо- та синаптогенез, підтримує модуляцію нейротрансмітерів.

Ефективність Цераксону при судинних когнітивних порушеннях підтверджена клінічно, зокрема в багаточетному італійському дослідженні IDEALE.

Іншим препаратом, який позитивно впливає на нейропластичність, є Актювегін. Дослідження *in vivo* показали, що при церебральній ішемії Актювегін збільшує кількість нейронів, що вижили, в зоні гіпокампа – частини головного мозку, яка відповідає за пам'ять і нейрогенез. Клінічні дослідження також показали значне покращення когнітивних функцій, які отримували Актювегін у гостру фазу ішемічного інсульту, зі стійким позитивним ефектом після припинення лікування.

Наявність експериментальних і клінічних досліджень Актювегіну й Цераксону стали підставою для включення цих препаратів у Канадські рекомендації з постінсультної реабілітації (2019) як засобів із доведеною ефективністю, котрі покращують когнітивну функцію й попереджають розвиток деменції.



# ЦЕРАКСОН® САШЕ

ЦИТИКОЛІН

ПІДВИЩУЄ ЙМОВІРНІСТЬ  
ПОВНОГО ВІДНОВЛЕННЯ  
ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ<sup>1</sup>

Схема дозування:

**1 САШЕ**

(1000 мг цитиколіну)

**1-2 РАЗИ НА ДОБУ**

**6 ТИЖНІВ<sup>2</sup>**



**сила доведеної нейропротекції  
В КОЖНОМУ КОВТКУ<sup>1</sup>**

1. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke. 2002;33:2850-2857.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цераксон®.

**Діюча речовина:** citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки. **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 у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабрякові властивості, тому зменшує набряк мозку. У пацієнтів із черепно-мозковою травмою цитиколін прискорює відновлення і зменшує тривалість та інтенсивність посттравматичного синдрому. Цитиколін поліпшує рівень уваги та свідомості, когнітивні та неврологічні розлади, пов'язані з ішемією головного мозку, сприяє зменшенню проявів амнезії. **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 будь-яких інших компонентів препарату. Підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати побічні реакції: галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, діарею, алергічні реакції, озноб, набряки, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, екзантему, вертіго. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України:** UA/4464/01/01, UA/4464/01/02, UA/4464/02/01, UA/4464/03/01. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. E-mail: AE.Ukraine@takeda.com. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

10.2022

C-APROM/UA/CIT/0145

