

Можливості цитиколіну в запобіганні вікових змін: фармакологічні характеристики, вплив на когнітивні показники, нейропротекторні ефекти

Населення світу старіє: майже в кожній країні спостерігається зростання кількості та частки людей похилого віку. Прогнози Організації Об'єднаних Націй про перспективи світового народонаселення показують, що до 2050 року 1 зі 6 людей (16%) у світі матиме вік >65 років (World Population Prospects, 2019). Очікуваним викликом старіння населення є підвищення рівня проблем зі здоров'ям, пов'язаних із віковими змінами, як-от зниження когнітивних функцій.

Хоча вік – важливий провісник зниження когнітивних здібностей, цей процес є складною взаємодією багатьох сприяючих факторів, у т. ч. демографічних, генетичних, соціально-економічних, екологічних параметрів і параметрів харчування (Dominguez L.J. et al., 2018). Сьогодні, на жаль, відсутні ефективні фармацевтичні методи лікування вікового зниження когнітивних функцій, що підкреслює важливість стратегій профілактики цих станів. Існує значна кількість доказів того, як окремі речовини та біологічно активні сполуки можуть впливати на зниження когнітивних функцій, пов'язане з віком (Prince M. et al., 2014).

Однією з найперспективніших біологічно активних сполук є цитиколін – фармацевтична форма ендогенної сполуки цитидин-5'-дифосфат (CDP)-холіну; це один із препаратів, які найчастіше призначають для лікування когнітивних розладів у кількох європейських країнах (Secades J.J. et al., 1995; Hurtado O. et al., 2011). Як показано в різних експериментальних дослідженнях, цитиколін має нейропротекторні властивості, підвищує інтрацелюлярну концентрацію ацетилхоліну, сприяє синтезу фосфоліпідів, позитивно впливає на стан нейронів (Fioravanti M. et al., 2004; Cakir A. et al., 2022).

Докази ефективності цитиколіну

CDP-холін є водорозчинною сполукою з біодоступністю ≥90%. Екзогенний CDP-холін

(введений як перорально, так і внутрішньовенно) гідролізується, поглинається у вигляді цитидину та холіну й повторно синтезується в мозку за допомогою специфічного ферменту (Secades J.J. et al., 2011). У плазмі крові спостерігаються два піки – через 1 та 24 год після прийому.

Загальні докази ефективності CDP-холіну на функцію пам'яті та поведінку (щонайменше в коротко- і середньостроковій перспективі) були показані в огляді групи лікарів під керівництвом доктора P. Fioravanti у 2005 році. До цього огляду було включено 14 досліджень; учасники спостерігалися в них від 20 днів до 12 міс. Учені з'ясували, що вирішальним моментом стала тривалість прийому цитиколіну; фактично виявилось, що захист клітинних мембран, нейропластичність, збільшення біосинтезу ацетилхоліну й інші важливі нейропротекторні ефекти цього препарату потребують його постійного прийому (щонайменше 6 міс для найкращих результатів). Учені дійшли висновку, що цитиколін виглядає як препарат зі здатністю сприяти безпечній нейропротекції, посилюючи ендогенні захисні шляхи, одночасно готуючи сценарій для пластичності. Можливі задіяні механізми стосуються поліпшення клітинних функцій, спрямованих здебільшого на збереження функції та цілісності мембран (Hurtado O. et al., 2011).

Під час іншого дослідження вчені також звернули увагу на чіткий вплив цитиколіну

на кілька когнітивних показників (García-Cobos R. et al., 2010). Зокрема, вони відзначили, що прийом цієї речовини покращує:

- як негайне, так і відтерміноване пригадування слів і предметів;
- коротко- та довгострокову пам'ять, увагу і перцептивно-моторні здібності, а також поведінковий/емоційний контроль;
- вербальну пам'ять у людей похилого віку, які попередньо спостерігали погіршення цього показника.

Схожі результати було отримано і в іншій роботі (Al-kuraishy N. et al., 2020), де здорові добровольці впродовж 2 тиж приймали цитиколін по 500 мг/день або плацебо. Вчені дійшли висновку, що цитиколін покращує психомоторну пильність людини, збудження та зорову робочу пам'ять зі значним зменшенням окислювального стресу порівняно із плацебо. Вчені контролювали можливість учасників до довготривалої підтримки уваги, зорову робочу пам'ять і маркери окисного стресу на початку та наприкінці дослідження. Виявилось, що цитиколін змінював більшість змінних психомоторних показників і робочої пам'яті ($p < 0,01$) зі значним зменшенням окисного стресу.

Покращення когнітивних показників, у т. ч. пам'яті, на тлі прийому цитиколіну спостерігали в своєму дослідженні вчені під керівництвом доктора Eri Nakazaki (2021). Вони пропонували учасникам (здоровим чоловікам і жінкам віком від 50 до 85 років) приймати впродовж 12 тиж 500 мг/день цитиколіну або плацебо. Виявилось, що вживання цитиколіну покращило загальну продуктивність пам'яті, особливо епізодичну пам'ять, у здорових літніх чоловіків і жінок (рис.).

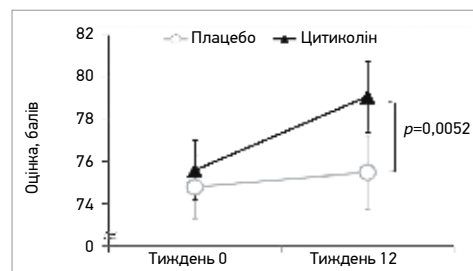


Рис. Загальні показники пам'яті після 12 тиж прийому добавок цитиколіну в групі цитиколіну та плацебо

Під час оцінки отриманих результатів учені констатували, що регулярне вживання цитиколіну може бути безпечним і потенційно корисним методом профілактики погіршення пам'яті через вікові зміни.

Нейропротекторні ефекти

Вплив на експресію сиртуїнів

Один із доказів нейропротекторної активності цитиколіну походить від його ефекту, пов'язаного із сиртуїнами. Сиртуїни є високонсервативними NAD-залежними протейновими деацетилазами, здатними регулювати старіння в нижчих організмах; вони відіграють важливу роль у довголітніх (Bellizzi D. et al., 2007) і у вікових захворюваннях вищих організмів (Donmez G. et al., 2013).

У ссавців існує 7 сиртуїнів (SIRT1-7), які експресуються в різних тканинах із різною локалізацією клітин і ферментативною активністю (Donmez G. et al., 2010). SIRT1 є важливим регулятором самовідновлення нервових стовбурових клітин гіпокампа / дорослих нейронних клітин-попередників і потенційним медіатором ефекту метаболічних змін (Ma C.Y. et al., 2014). Hurtado і співавт. у 2013 році під час свого дослідження показали, що CDP-холін збільшує експресію білка SIRT1 у мозку шурів, культивованих нейронах і циркулювальних мононуклеарних

клітинах крові; цей ефект значно залучено до нейропротекторної дії цього препарату.

Вплив на нейропластичність

Цитиколін є нейро- та мембранопротектором; він пригнічує синтез фосфоліпази A2 зі зменшенням накопичення жирних кислот, відновлює функціонування Na^+/K^+ -АТФ-ази, покращує холінергічну передачу, протидіє апоптозу.

Відомо, що цитиколін реалізує нейропротекторну дію за рахунок збереження в нейронах сфінгомієліну, кардіоліпіну й арахідонової кислоти, а також фосфатидилетаноламіну та фосфатидилхоліну, покращує активність глутатіонредуктази і доступність холіну для синтезу ацетилхоліну (Trimmel et al., 2018). Сполука знижує концентрацію глутамату в нейронах шляхом інтенсифікації поглинання глутамату астроцитами за рахунок збільшення експресії транспортерів глутамату. Коли доступність холіну є низькою, а потреба в ацетилхоліні високою, холін із нейрональних клітинних мембран фосфатидилхоліну буде пулом для синтезу ацетилхоліну (Kim et al., 2018).

Крім вищезазначених механізмів, цитиколін сприяє відновленню ушкоджених клітинних мембран за рахунок основного метаболіту холіну, що вбудовується в мітохондріальні та цитоплазматичні мембрани. Схожим чином він сприяє відновленню нервових закінчень, мембран нейронів і покращенню їхньої функціональної активності.

Нівелювання наслідків депривації сну

Сон є дуже важливим для фізичної та розумової працездатності (Tarokh L. et al., 2016). Хвороби, стрес, фактори навколишнього середовища та вікові зміни можуть викликати розлади сну або його депривацію. Під час нового дослідження на лабораторних тваринах (Cakir A. et al., 2022) виявили, що прийом цитиколіну може полегшити несприятливий вплив депривації сну на синаптичне функціонування гіпокампа, нормалізуючи концентрацію специфічних білків.

Висновки

- CDP-холін (цитиколін) має сприятливу фізіологічну дію на клітинну функцію, адже він і продукти його гідролізу відіграють важливу роль у синтезі фосфоліпідів та відновленні нейронів.

- Цитиколін є ефективним при багатьох когнітивних порушеннях, він покращує довгострокову та короткострокову пам'ять, активізує увагу, зменшує поведінкову й емоційну імпульсивність, у т. ч. у разі вікових змін.

- Тривале лікування є безпечним. Застосування препарату перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно (до 2000 мг/добу) не призводить до серйозних побічних ефектів.

За матеріалами: Świątkiewicz M., Grieb P. Citicoline for Supporting Memory in Aging Humans. Aging and disease. 2022 <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0913>

Довідка «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку цитиколін представлений препаратом Роноцит (компанія World Medicine). Препарату притаманний багатогранний механізм дії, який забезпечує відновлення вмісту фосфоліпідів клітинних мембран, покращення холінергічної передачі, модуляцію дофамін- і глутаматергічної нейротрансмісії, посилення антиоксидантного захисту, протидію апоптозу, стимуляцію процесів нейро- й ангіогенезу. Роноцит представлений в ін'єкційній формі випуску (1000 мг цитиколіну в 4 мл розчину) для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій і у вигляді розчину для перорального прийому (100 мг цитиколіну в 1 мл, у флаконах по 10 мл). Рекомендована доза для дорослого пацієнта становить до 2000 мг/добу.

Підготувала **Юлія Котикович**



Роноцит

ЦИТИКОЛІН

НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ¹ при:

- Інсульті та його ускладненнях і наслідках¹
- Черепно-мозковій травмі та її неврологічних ускладненнях¹
- Когнітивних порушеннях¹

ОДНА МОЛЕКУЛА — 2 ФОРМИ ВИПУСКУ¹

Внутрішньом'язово, внутрішньовенно, болюсно протягом 3–5 хв. або краплинно 40–60 кр./хв.¹

Приймати перорально, безпосередньо з флакона або розводити у піскляній воді (120 мл), незалежно від вживання їжі, в 2–3 прийоми¹

- Абсорбція практично повна
- Біодоступність дорівнює такій, як при внутрішньовенному введенні¹

НОВА форма випуску

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг

500–2000 мг на добу

Розчин оральний, 1000 мг

РОНОЦИТ, розчин оральний. Склад. Діючі речовини: цитиколін, 1 мл розчину містить цитиколіну (у формі натрієвої солі) 100 мг; допомірні речовини: сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420); гітацин; метилпарагідроксибензоат (Е 218); пропілпарагідроксибензоат (Е 216); натрію цитрат дигідрат; сахарин натрію; поліметилкремнієвий оксид; хміль субліт; желатина лимонна; моногідрат вітаміну С; цитрат натрію. Показання. Інструальна фаза порушення мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушення мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок тривалих судинних і дегенеративних церебральних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допомірних речовин лікарського засобу. Підвищений тиск; парасимпатичної нервової системи. Спосіб застосування та дози. Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Розчин приймати безпосередньо з флакона або розводити у піскляній воді (120 мл), незалежно від вживання їжі. Рекомендована доза для дорослих становить від 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) на добу, яку слід розподіляти на 2–3 прийоми, залежно від тяжкості симптомів. Дозування та термін лікування залежать від тяжкості ураження мозку та встановлюються лікарем індивідуально. Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози. Діти. Дітям застосування лікарського засобу дітям обумовлені. Побічні реакції. Зникають дуже рідко (<1/10000). З боку нервової системи: сильний головний біль, вертіго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: органічна грудної клітки та середостіння: задишка. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: сонливість. РЛ. UA/1879/01/01 Наказ МЗС № 1225 зі змінами від 16.06.2021. Виробник: УОПД МЕДИЦИНА САН. ВЕД ПДК А.Ш., Тернопіль. Завантаж. УОПД МЕДИЦИНА ЛТД. РОНОЦИТ, розчин для ін'єкцій. Склад. 1 ампула (4 мл) розчину містить цитиколіну (у формі натрієвої солі) 500 мг або 1000 мг; допомірні речовини: натрію гідроксид, кислота хлоридована концентрована, вода для ін'єкцій. Фармакокінетика. Цитиколін добре абсорбується після перорального, внутрішнього або внутрішньовенного введення. За різною цілю значення збільшуються рівні холіну у плазмі крові. Абсорбція після перорального прийому практично повна, і його біодоступність приблизно така ж, як і після внутрішньовенного введення. Показання, протипоказання та побічні реакції однакові для оральної та ін'єкційної форми. Спосіб застосування та дози. Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенно застосовувати у формі повільної внутрішньовенної ін'єкції протягом 3–5 хвилин залежно від призначеної дози або внутрішньом'язово краплинно (40–60 крапель на хвилину). Рекомендована доза для дорослих — 500–2000 мг/добу, залежно від тяжкості стану хворого. Максимальна добова доза — 2000 мг. При гострих та невідкладних станах максимальний терапевтичний ефект досягається при застосуванні цитиколіну у терміні 24 години. Термін лікування залежить від перебігу хвороби та значимості лікарів. Лікарський засіб сумісний з усіма внутрішньовенними розчинами, а також із гіпертонічними розчинами глюкози. Діючий речовини призначені для розчину застосування. Його необхідно ввести одразу ж після розкриття ампули. Категорія вірусів. За рецептом. РЛ. UA/1879/01/01 Наказ МЗС №1225 зі змінами від 16.06.2021. Виробник: К.О. Ронофарм Компані С.Р.Л., Румунія. Завантаж. ТОВ «УОПД МЕДИЦИНА», Україна.

Інформація надана скорочено, з повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі опікоре здоров'я. Питання та інформація щодо фармакологічної за тел.: +38 097 693 71 18 | info@worldmedicine.ua.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Роноцит, розчин оральний та Роноцит, розчин для ін'єкцій.

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua