

С.В. Бабак*

ФГАОУ ВПО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», лаборатория клинической фармакологии Инновационного парка, г. Калининград

ЦИТИКОЛИН В РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Резюме

Проблема проведения эффективной нейропротекции до сих пор остаётся одной из самых актуальных. С позиций доказательной медицины рассмотрен вопрос клинко-фармакологически обоснованного применения цитиколина для достижения нормализации нейрональных мембран. Обобщены результаты метаанализов, в том числе и с позиций безопасного применения цитиколина как в пероральной, так и в парентеральной лекарственной форме.

Ключевые слова: цитиколин, нейропротекция, ишемия головного мозга, нейрональные мембраны.

Abstract

The problem of effective neuroprotection is one of the most actual till now. Administration citicoline for achieve neuronal membrane metabolism normalization was discussed according to evidence-based medicine. Results of metaanalyzes including safe use of citicoline in both oral and parenteral were showing same effects.

Key words: citicoline, neuroprotection, cerebral ischemia, neuronal membrane.

КМ — клеточные мембраны, ЖК — жирные кислоты, ИИ — ишемический инсульт, ГМ — головной мозг.

Сосудистая патология ГМ является одной из важных проблем клинической неврологии и относится к группе социально-значимых заболеваний. Клиническая ситуация усугубляется нарушением регуляции процессов нейрометаболизма, что обусловлено особенностями кровоснабжения и регуляции — ауторегуляции [2]. В условиях гипоксии и ишемии ГМ нарушается структура и функциональная активность, прежде всего, КМ. Фосфолипиды являются основными компонентами КМ. Важная роль фосфолипидов — сохранение текучести КМ, поддержание гомеостаза и клеточной компартиментализации, ферментативной деятельности, связи между рецепторами и внутриклеточными сигналами [15]. Дополнительные функции нейронных мембран включают проведение нервного импульса и нейротрансмиттеров [10]. Гомеостаз фосфолипидов поддерживается высокопроизводительным непрерывным их синтезом, что и обеспечивает быструю репарацию КМ. При патологических состояниях метаболизм фосфолипидов значительно снижается и является пусковым моментом для формирования и развития каскада патофизиологических реакций [3]. В условиях ишемии под действием фосфолипаз, которые активно увеличивают внутриклеточный кальций, фосфолипиды (фосфатидилхолин) распадаются с образованием свободных ЖК, в том числе и арахидоновой кислоты и свободных радикалов, что приводит к окислительному стрессу. Повреждение нейрональных мембран играет важную роль в патогенезе ишемии и гипоксии ГМ. Восстановление структуры и функциональной активности нейрональных мембран является тактической и стратегической задачей современной фармакотерапии. До недавнего времени в медицинской практике не было лекарственного средства с подтверж-

дённым и клинически значимым нейропротективным действием с позиций доказательной медицины [12].

ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЦИТИКОЛИНА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ И ИШЕМИИ

Исследования *in vitro* с использованием культуры нервной ткани показали, что гипоксия, во временной зависимости, вызывает снижение синтеза структурных фосфолипидов [13, 18]. Кроме того, снижалось включение компонентов синтеза фосфолипидов нейронных субклеточных фракций у животных, подвергнутых экспериментальной гипоксии [5]. При церебральной ишемии, индуцированной экспериментально, глицерофосфолипиды в КМ разрушались под действием фосфолипаз, производя свободные ЖК и их производные арахидоновой кислоты. При длительной ишемии индуцированная агрессия в отношении нейрональных мембран становится более интенсивной, и мембраны теряют свои функции. Na^+ и Ca^{2+} накапливаются внутри клетки, вызывая ишемический каскад, что неизменно приводит к гибели клеток [10, 13].

Из-за необходимости восстановления активности нейронов после ишемии ГМ [14] и на основе предыдущих экспериментальных данных многие исследователи изучали влияние цитиколина на различных экспериментальных моделях ишемии ГМ и/или гипоксии. Voismare и соавт. [6] сообщили, что внутрибрюшинное введение цитиколина 20 мг/кг в острой гипоксии у крыс вызвало снижение вегетативных реакций, стабилизацию

*Контакты. E-mail: svetlana_babak@yahoo.com. Телефон: (4012) 59-55-95



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.

2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.

3. Spiers P.A., Myers D., Hohanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм
ООО "Такеда Фармасьютикалс": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: октябрь 2013.



уровней допамина и норадреналина в мозге. Эта же группа исследователей обнаружила повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений, сердечного выброса у собак, подвергшихся нормобарической гипоксии, в то же время изменение общего периферического сопротивления сосудов не наблюдалось. Введение цитиколина полностью нивелировало гемодинамические влияния острой гипоксии. Авторы предположили, что это действие было связано с дофаминергическими агонистическими эффектами препарата. В эксперименте на кошках, подвергшихся коротким периодам ишемии ГМ, была выявлена [7] депрессия коротких потенциалов в коре ГМ, которая после назначения цитиколина значимо снижалась. На основании полученных данных было сделано предположение, что в основе протективного эффекта цитиколина лежит метаболически/биохимическая регуляция, а не гемодинамическая. Данные результаты, однако, не исключали прямого действия препарата на центральные дофаминергические структуры.

Alberghina и соавт. [4] исследовали влияние цитиколина на функцию церебральных фосфолипидов на модели морских свинок, подвергшихся гипоксии. В результате исследования было установлено, что цитиколин вызывал повышение фосфолипидов в митохондриях полушарий ГМ, мозжечка, ствола мозга. Обобщая данные, полученные на культуре клеток и моделях экспериментальных животных, было показано, что цитиколин предотвращает высвобождение ЖК при церебральной ишемии и гипоксии и приводит к увеличению синтеза структурных фосфолипидов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ ЦИТИКОЛИНА

Клиническое применение цитиколина началось с 60-х гг. XX столетия. Впервые цитиколин в лекарственной форме был получен в Японии, там же провели первые клинические испытания уже лекарственного препарата. В плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что эффективность терапии цитиколином в дозе 1000 мг/сут в течение 8 недель в восстановлении моторной функции нижних конечностей после ИИ была значимо выражена в сравнении с плацебо [41]. Первое двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование также проводилось в Японии в 1988 г., где изучалось действие цитиколина при инфаркте мозга [20]. В 2001 и 2007 гг. были проведены многоцентровые международные клинические исследования, в ходе которых получили схожие результаты. В 1997 г. в США стартовало первое двойное рандомизированное исследование с применением пероральной формы цитиколина в лечении острого нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза. В этом исследовании проводилось сравнение эффективности трёх доз: 500, 1000, 2000 мг. В результате было показано, что применение цитиколина в дозе 500 мг оправдано и высокоэффективно [9].

Развитие методов нейровизуализации позволило провести оценку влияния цитиколина на объём очага поражения при инфаркте ГМ. Однако интерпретация полученных данных оказалась неоднозначной. На этапе пилотного исследования, в которое было включено 12 пациентов с ИИ, было достигнуто визуальное подтверждение уменьшения объёма поражения мозга при 6-недельном курсе цитиколина. В результате второго этапа, при включении 100 пациентов, не было достигнуто достоверного снижения объёма поражения в сравнении с группой плацебо. При проведении вторичного анализа было выявлено, что объём ишемического поражения увеличивался на $180 \pm 107\%$ в группе плацебо и $34 \pm 19\%$ в группе цитиколина от исходного уровня к 12 неделе. Высокая корреляционная связь между уменьшением поражённого объёма и клиническим улучшением, независимо от методов лечения, стало важным открытием в обосновании применения методов нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-ядерный резонанс) как аргумент в оценке терапевтической эффективности [9]. Накопленная база данных в ходе проведённых многочисленных клинических исследований позволила провести метаанализ клинической эффективности цитиколина.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА

В 2008 г. [17] были опубликованы результаты метаанализа, включавшего 10 клинических исследований применения цитиколина в лечение нарушений мозгового кровообращения, как ишемического, так и геморрагического типа. Целью метаанализа была оценка терапевтической эффективности цитиколина. Всего в клинические исследования по цитиколину было включено 2279 пациентов, где статистически был доказан эффект цитиколина по сравнению с плацебо и было выявлено значительное снижение частоты инвалидизации или смерти при длительном наблюдении (57,0 против 67,5%; 95% ДИ; $p = 0,004$).

В последнее время на этапе постмаркетинговых исследований в Южной Корее провели клиническое исследование с оценкой безопасности терапии цитиколином. В исследование было включено 4194 пациента, частота нежелательных побочных реакций составила всего 0,73% [8]. В этом же исследовании было показано увеличение циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток при раннем назначении цитиколина. Авторы пришли к выводу, что применение цитиколина и совместное введение цитиколина с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена увеличивает концентрацию предшественников эндотелиальных клеток при ИИ в остром периоде. Анализ нейрорепаративных эффектов цитиколина позволил статистически достоверно показать безопасность и эффективность применения цитиколина по сохранению нейрокогнитивных функций в постинсультном периоде. Длительность наблюдения пациентов составила от 6 недель до 6 месяцев [46].

С 2009 г. в России активно публикуются данные по клиническим исследованиям цитиколина. При анализе опубликованных результатов применения цитиколина в лечении ИИ с использованием препаратов сравнения (Пирацетама, Церебролизина, Актовегина) более чем у 313 пациентов терапевтическая эффективность цитиколина выше, чем при применении препаратов с недоказанной эффективностью [1–3].

Способ применения и режим дозирования

При острых состояниях максимальный эффект цитиколина развивается в течение 24 ч. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 0,5–1,0 г 2 раза в сутки в течение 2 недель с последующим переводом на внутримышечное введение по 0,5–1,0 г. Длительность курса 12 недель. Далее перорально по 0,2 г 3 раза в сутки. Наиболее выраженный терапевтический эффект достигается при курсовом лечении 6 месяцев. Максимальная терапевтическая суточная доза 2,0 грамма. Для профилактики когнитивных нарушений цитиколлин назначают курсом от 6 недель до 6 месяцев по 1,0 г в сутки перорально.

ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Цитиколлин является важным промежуточным звеном биосинтеза структурных фосфолипидов КМ. При пероральном введении биодоступность цитиколина сопоставима с парентеральным введением, что обеспечивает полное прохождение препарата через гематоэнцефалический барьер, где препарат встраивается к нейрональные мембраны и фракцию микросомальных фосфолипидов. Цитиколлин активирует биосинтез структурных фосфолипидов мембран нейронов, повышая интенсивность нейрометаболизма и оказывает влияние на различные нейромедиаторы. Благодаря своему фармакологическому действию, цитиколлин оказывает нейропротективное действие в условиях гипоксии и ишемии ГМ. Цитиколлин имеет высокий профиль безопасности, не имеет клинически-значимых системных холинергических эффектов и хорошо переносится пациентами в различных возрастных группах.

Весь накопленный пятидесятилетний опыт применения цитиколина позволяет утверждать, что цитиколлин эффективен в лечение церебральных сосудистых заболеваний, травм ГМ различной тяжести, когнитивных расстройств. В постинсультном периоде препарат облегчает реабилитацию пациентов, восстанавливая когнитивные функции.



Список литературы

1. Ваизова О.Н., Заутнер Н.А. и др. Применение нейропротекторов при тяжёлых поражениях головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 5. С. 36–40.
2. Зубарев К., Байдауз И. и др. Клиническая эффективность цитиколина в комплексном лечении постреанимационного синдрома // Международный неврологический журнал. 2011. №3 (41). С. 60–62.

3. Ключников С.А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 13–20.
4. Alberghina M., Giuffrida A.M. Effect of hypoxia on the incorporation of [2-3H] glycerol and [1-14C]-palmitate into lipids of various brain regions // J. Neurosci. Res. 1981. Vol. 6. P. 403–19.
5. Alberghina M., Viola M., Serra I., Mistretta A., Giuffrida A.M. Effect of CDP-choline on the biosynthesis of phospholipids in brain regions during hypoxic treatment // J. Neurosci. Res. 1981. Vol. 6. P. 421–433.
6. Boismare F., Le Poncin M., Lefrancois J., Lecordier J.C. Action of cytidine diphosphocholine on functional and hemodynamic effects of cerebral ischemia in cats // Pharmacology. 1978. Vol. 17. P. 15–20.
7. Boismare F., Le Poncin-Lafitte M., Rapin J.R. Effets hemodynamiques, fonctionnelles et biochimiques de l'hypoxie hypobare chez le rat traite par la cytidine diphosphocholine // C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1978. Vol. 172. P. 651–658.
8. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 31. P. 171–176.
9. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology. 2001. Vol. 57. P. 1595–602.
10. 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. Vol. 106. P. 1–29.
11. Hazama T., Hasegawa T., Ueda S., Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia // Int. J. Neurosci. 1980. Vol. 11. P. 211–225/
12. <http://www2.cochrane.org>
13. Joo J.H., Jetten A.M. Molecular mechanisms involved in farnesol-induced apoptosis // Cancer Lett. 2010. Vol. 287. P. 123–135.
14. Kennedy E.P., Weiss S.B. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides // J. Biol. Chem. 1956. Vol. 222. P. 193–214.
15. Lozano R. La membrana neuronal: implicaciones terapeuticas // Boletín de Neurología. 1993. Vol. 2. P. 3–8.
16. Ortega G., Jacas C., Quintana M., Ribo' M., Santamarina E., Maisterra O., Molina C., Montaner J., Roman G., Alvarez-Sabin J. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke // Cerebrovasc Dis. 2010. Vol. 29 (Suppl. 2). P. 268–288.
17. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. 2008. Vol. 5. P. 167–177.
18. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev. Neurol. 2011. Vol. 52 (Suppl. 2). P. S1–S62.
19. Siesjo B.K. Cell damage in the brain caused by ischemia. An overview. In Kriegelstein J., ed. Pharmacology of cerebral ischemia. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1986. P. 3–11.
20. Tazaki Y. Treatment of acute cerebra infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study // Stroke. 1988. Vol. 19. P. 211–216.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы и редакция журнала выражают благодарность компании Takeda.