



Ефективність цитиколіну при когнітивних порушеннях

Востанні декілька десятиліть у більшості країн світу, особливо у державах, що розвиваються, простежується чітка тенденція зростання частки людей похилого та старечого віку. Так, за даними Організації Об'єднаних Націй (ООН), на сьогодні налічується майже 700 млн осіб старше 60 років. Очікується, що до 2050 р. число осіб віком 60 років досягне 2 млрд, склавши більше 20 % населення планети. Саме тому актуальною проблемою є пошук нових алгоритмів лікування й догляду таких осіб.

У структурі неврологічної патології найбільш актуальною та соціально значущою темою залишається корекція когнітивних порушень, які є досить розповсюдженими серед осіб похилого та старечого віку. Когнітивні порушення позбавляють можливості незалежно функціонувати на роботі або в повсякденному житті. У таких пацієнтів відзначаються проблеми із запам'ятовуванням нової інформації; із здатністю до міркувань і виконання складних завдань; порушуються зорово-просторові функції, усна або письмова мова; відзначаються розлади в емоційно-вольовій сфері і поведінці. Когнітивні порушення при цереброваскулярній патології по-різному виражені, мають відмінні клінічні прояви і можуть варіювати від легких форм до більш важких станів. Вказані порушення можуть бути наслідком інсульту, супроводжувати депресію, деменцію та інші неврологічні розлади.

Перспективним напрямом сучасної терапії цереброваскулярних захворювань є застосування нейропротекторних препаратів із безпосереднім впливом на провідні ланки патогенезу загибелі нервових клітин судинної, метаболічної, токсичної та іншої етіології. Одним із таких препаратів є цитиколін.

Цитиколін – це нейропротектор широкого спектра дії, що забезпечує нейрорепарацію, поліпшує хвильову активність головного мозку та володіє мультимодальною дією. Завдяки цьому стає можливою профілактика розвитку феномена ексайтотоксичності, зокрема блокада викликаної ішемією активації викиду глутамату, що грає провідну роль в деструкції нейрональних мембран. Цитиколін стимулює зворотне захоплення глутамату, знижуючи таким чином синаптичну концентрацію даного медіатора. Утворення цитиколіну в мембранах нейронів і фосфоліпідів мікросом є етапом, що лімітує швидкість синтезу фосфатидилхоліну (лецитину). Цитиколін є донором холіну для синтезу ацетилхоліну і може обмежувати обсяг останнього; при його окисненні утворюється бетаїн – донор метильних груп. Цитидин-5-діфосфохолін (ЦДФ-холін, цитиколін) є природним ендегенним нуклеозидом, який як проміжна ланка бере участь в трьох основних метаболічних шляхах.

Фармакодинаміка

Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів і поліпшує функціонування іонних насосів та нейрорецепторів, без регуляції яких неможливе нормальне проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін виявляє протинабрякові властивості, які сприяють реабсорбції набряку мозку. Препарат інгібує активацію деяких фосфоліпаз (A1, A2, C та D), зменшуючи утворення вільних радикалів, запобігає руйнуванню мембранних систем і зберігає антиоксидантні захисні системи, такі як глутатіон. Крім цього, цитиколін зберігає нейронний запас енергії, інгібує апоптоз та стимулює синтез ацетилхоліну.

Варто зазначити, що вказаний засіб чинить також профілактичну нейропротекторну дію при фокальній ішемії головного мозку. Препарат достовірно збільшує показники функціонального одужання у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу, що збігається, за даними нейровізуалізації, з уповільненням росту ішемічного ураження головного мозку.

До того ж цитиколін поліпшує рівень уваги та свідомості, сприяє зменшенню проявів амнезії, когнітивних та неврологічних розладів, пов'язаних з ішемією головного мозку.

У пацієнтів із черепно-мозковою травмою препарат прискорює відновлення і зменшує тривалість та інтенсивність посттравматичного синдрому.

Фармакокінетика

Цитиколін добре абсорбується після перорального, внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Рівень холіну у плазмі крові значно збільшується після введення вищезазначеними шляхами. Препарат метаболізується в кишечнику, печінці до холіну та цитидину.

Після введення цитиколін широко розподіляється в структурах головного мозку зі швидким включенням фракції холіну в структурні фосфоліпіди та фракції цитидину у цитидинові нуклеотиди і нуклеїнові кислоти. Досягнувши головного мозку, цитиколін вбудовується у клітинні, цитоплазматичні та мітохондріальні мембрани, беручи участь у побудові фракції фосфоліпідів.

Тільки невелика кількість дози виявляється у сечі і фекаліях (менше 3%). Приблизно 12% дози виводиться через дихальні шляхи. Виведення препарату має дві фази: перша фаза – швидке виведення (із сечею – протягом перших 36 годин, через дихальні шляхи – протягом перших 15 годин), друга фаза – повільне виведення з сечею та через дихальні шляхи.

Ефективність цитиколіну

Препарат може бути рекомендований хворим з інсультом, у гостру фазу порушень мозкового кровообігу та при розвитку ускладнень, а також для лікування наслідків порушень мозкового кровообігу; при черепно-мозковій травмі та її неврологічних наслідках; при неврологічних розладах (когнітивних, сенситивних, моторних), спричинених хронічною церебральною патологією дегенеративного та судинного походження.

Дія цитиколіну ретельно вивчалась в клінічних випробуваннях (Clark et al., 1997; Clark et al., 1999; Clark et al., 1201; Warach et al., 2000).

В експериментальних і клінічних дослідженнях було показано, що ефекти цитиколіну можуть бути обумовлені його участю в механізмах пластичності мозку та нейрорепарації. Відносно пластичності Hurtado et al. (2007) у своєму дослідженні продемонстрували, що тривале лікування цитиколіном може призвести до поліпшення функціонального

відновлення після експериментального інсульту. Крім того, було показано, що потенційним субстратом для поліпшення функцій може бути підвищення розгалуженості дендритів і щільності відростків в порівнянні з контрольною групою, що одержувала фізіологічний розчин. Таким чином лікування цитиколіном може збільшувати нейрональну пластичність, що може бути пов'язано з клінічним поліпшенням після інсульту (Alvarez-Sabin, Roman 2011). Стосовно можливих механізмів нейрорепарації, то вченими було доведено, що нейропротекторна дія цитиколіну обумовлена перерозподілом основного транспортера глутамату EAAT2 в мікродомени ліпідних рафтів, що призводить до підвищення засвоєння глутамату (Ye, 2010).

Найбільш показовим дослідженням ефективності цитиколіну вважається відкрите багатоцентрове клінічне дослідження IDEALE (2013), метою якого було оцінити ефективність та безпеку цитиколіну (1 г/добу) у осіб похилого віку з помірними судинними когнітивними порушеннями. Вік учасників складав 65 років (n = 387). Критеріями включення були наявність 21-го балу за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) чи суб'єктивні скарги на пам'ять, але без ознак дефіциту, або ж з обидва симптоми, що підтверджують судинні ураження за допомогою нейрорентгенологічних методів дослідження. З дослідження виключались особи з імовірною хворобою Альцгеймера (ХА) та іншими видами деменції. В цілому вказаним критеріям відповідали 349 пацієнтів. Учасники були розподілені в групу прийому цитиколіну (500 мг двічі на день перорально натщесерце) або ж у групу без терапії (контрольну). Таким чином, група лікування нараховувала 265 пацієнтів, а контрольна – 84 особи. Учасникам була проведена оцінка стану на вихідному рівні (T0), через 3 (T1) та через 9 місяців (T2), тобто через 6 місяців після T1. В досліджуваній групі основні результати включали зміни за MMSE, шкалами повсякденної (ADL) та інструментальної активності в повсякденному житті (IADL) в порівнянні з контрольною. Також вивчались побічні ефекти. Показники за MMSE у групі прийому цитиколіну залишалися практично незмінними в динаміці за часом (22,4 ± 4 на T0; 22,7 ± 4 на T1; 22,9 ± 4 на T2). Протягом 9 місяців дослідження було виявлено незначне поліпшення в середньому на 0,5 пункту. Важливо відзначити, що в контрольній групі протягом 9 місяців відмічалось зниження балів за MMSE (21,5 на T0; 20,4 на T1; 19,6 на T2; -1,9 пункту між T0 і T2). Крім того, значна різниця показників за цією шкалою була виявлена між групами лікування і контролю на T1 (p < 0,0001) і T2 (p < 0,0001) етапах, але при цьому була відсутня між T0 і T1 та між T0 і T2 в групі прийому цитиколіну. Щодо показників за шкалами ADL і IADL між двома групами ніяких відмінностей виявлено не було. Між основною і контрольною групою було відзначено невелике розходження по геріатричній шкалі депресії (GDS) (p = 0,06). Ніяких істотних побічних ефектів

за цей період зареєстровано не було. У зв'язку з механізмом дії цитиколіну, передбачається, що найбільш виражені переваги лікування цим препаратом, ймовірно, пов'язані з активацією біосинтезу фосфоліпідів в мембранах нейронів, збільшенням мозкового метаболізму і нейропротекторною дією при гіпоксії та ішемії. Крім того, ймовірно, при тривалому використанні відбувається акумуляція препарату. Це підтверджується кількома позитивними результатами в групі лікування та в контрольній групі зниженням балів за MMSE лише через 9 місяців після початку дослідження.

За даними J. Alvarez-Sabin (2013), у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, на фоні терапії цитиколіном відзначається значне поліпшення параметрів, асоційованих зі здатністю до концентрації уваги і тимчасової орієнтації. Крім того, прийом препарату протягом 12 місяців сприяє поліпшенню оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна, що може свідчити про зменшення ступеня інвалідизації і потреби пацієнта в сторонній допомозі.

Також було проведено кілька досліджень з оцінки довгострокової безпеки та ефективності лікування цитиколіном у осіб, які перенесли інсульт, та його ефективності в профілактиці зниження когнітивних здібностей після інсульту. У низці випробувань препарат призначали пацієнтам з ХА, внаслідок чого було показано помірне поліпшення пам'яті і поведінки (Fioravanti, Yanagi, 2005). Крім цього, була продемонстрована хороша переносимість засобу.

Що стосується ефектів ЦДФ-холіну у пацієнтів з ХА, застосування препарату в дозі 1 г/добу протягом 30-90 днів асоціюється зі значним покращенням концентрації уваги, пам'яті, мови, орієнтації в часі та просторі, а також зменшенням проявів депресії. Подібні результати препарат продемонстрував і у пацієнтів з мультиінфарктною деменцією (Franko-Maside, 1994; Sacabelos, 1993). До того ж J. Saamargo et al. у 1994 р. вперше виконали подвійне сліпе дослідження 20 хворих на ХА, мета якого полягала у визначенні впливу терапії цитиколіну (по 1000 мг/добу протягом 1 місяця) на когнітивні функції. Як показали результати, вираженість когнітивних порушень (оцінка за MMSE) статистично достовірно ($p < 0,005$) зменшилася у пацієнтів як з раннім, так і з пізнім початком захворювання. Також у деяких дослідженнях була проведена оцінка впливу цитиколіну на церебральну гемодинаміку у хворих на ХА. Відповідно до отриманих даних, препарат значимо покращував церебральний кровотік у порівнянні з плацебо (Fernandes-Novoa, Alvares, 1994; Franko-Maside, 1994). До того ж було встановлено, що вказаний засіб значно поліпшував когнітивні функції при ХА, особливо в поєднанні з базисною симптоматичною терапією інгібіторами ацетилхолінестерази через потенціювання холінергічної системи, посилення біосинтезу ацетилхоліну і активацію церебральних мускаринових рецепторів.

Ефективність цитиколіну в лікуванні когнітивних порушень у пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) оцінювалася в 6 контрольованих дослідженнях ($n = 160$). Так, A. Agnoli et al. (1982) вивчали ефективність цитиколіну при ХП у подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні. Всі включені в дослідження пацієнти до початку лікування цитиколіном отримували препарати леводопи. У осіб основної групи, які отримували цитиколін, автори зафіксували достовірне зменшення вираженості ригідності і брадикінезії в порівнянні з групою плацебо. R. Eberhardt et al. (1990) також провели оцінку ефективності цитиколіну у 85 пацієнтів з ХП. Учасники основної групи отримували звичайну для них дозу леводопи (в середньому 381 мг/добу) та 1200 мг/добу цитиколіну; пацієнти контрольної групи – тільки половину дози леводопи у поєднанні з цитиколіном у тій же дозі, що й пацієнти основної групи. Позитивна динаміка рухових функцій була зафіксована в обох групах, при цьому у хворих, які отримували низьку дозу леводопи, ефект був більш вираженим. Автори дійшли висновку, що цитиколін впливає на церебральні дофамінергічні рецептори. Отримані результати дозволили припустити, що введення в схему лікування цитиколіну у пацієнтів з ХП може бути корисним для зниження ризику небажаних реакцій та уповільнення втрати терапевтичного ефекту леводопи.

Безпека цитиколіну

З точки зору безпеки, холін володіє низьким рівнем токсикологічної загрози. Крім того, введення холіну з цитидином у вигляді ЦДФ-холіну додатково знижує індекс токсичності в 20 разів (D'Orlando, 1995). У літературі повідомлялося про випадки індивідуальної непереносимості, а також збудливості та занепокоєння протягом перших кількох днів лікування, нетривалого головного болю (особливо після парентерального введення) (Secades, 2011). Клінічно значущих змін на електрокардіограмі та електроенцефалограмі після введення цитиколіну зареєстровано не було. Є повідомлення про те, що спільний прийом цитиколіну і леводопи дозволяє істотно знизити дозу леводопи, зменшуючи таким чином побічні ефекти терапії вказаними лікарським засобом (Secades, 2002).

Висновки

Отже, враховуючи результати клінічних та експериментальних досліджень, можна говорити про терапевтичний потенціал цитиколіну в лікуванні когнітивних розладів. Прийом препарату може покращити функціональний і неврологічний стан пацієнта з церебральною патологією і сприяти відновленню когнітивних функцій. Крім цього, цитиколін має хороший профіль безпеки та добре переноситься хворими.

Підготувала Ірина Сидоренко

①