

# Применение цитиколина при лечении когнитивных нарушений сосудистой и дегенеративной этиологии\*

## Введение

Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин – ЦДФ-холин) – это промежуточное соединение в биосинтезе фосфатидилхолина, которое состоит из двух основных молекул – цитидина и холина [1]. Нейропротекторное действие ЦДФ-холина обеспечивается несколькими факторами: предотвращение высвобождения жирных кислот, стимуляция синтеза фосфатидилхолина, поддержание уровня кардиолипина и сфингомиелина, увеличение синтеза глутатиона и активности глутатионредуктазы, восстановление активности фермента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и антиапоптотический эффект [1–8].

Все эти данные позволяют предполагать, что цитиколин может уменьшать структурное поражение клеток, вызванное ишемией [9]. По этой причине цитиколин давно используется в клинической практике для лечения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и черепно-мозговых травм, а также различных когнитивных расстройств, в том числе когнитивной дисфункции в старческом возрасте. Нейропротекторные свойства, а также высокая безопасность в отношении нежелательных побочных явлений в последние годы увеличили интерес к этому препарату как к средству лечения ЦВЗ и нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) [10].

## Фармакологические свойства

**Исследования на экспериментальных моделях** (на крысах и мышах) с применением радиоизотопного индикатора показали, что после внутривенного введения цитиколина концентрация фосфолипидов в головном мозге стабильно повышается в течение следующих 10–24 ч (в коре головного мозга, в белом и в сером веществе) и остается высокой длительное время. Выведение цитиколина из организма происходит очень медленно, небольшими порциями; препарат выделяется с мочой, фекальными массами, а также с выдыхаемым воздухом. Цитиколин характеризуется низкой токсичностью [11]. В доклинических исследованиях летальная пероральная доза не могла быть определена, так как смерть не наступала даже при максимально воз-

можной дозе препарата. Не наблюдалось никаких токсических эффектов у грызунов и собак в 30-дневных подострых и 6-месячных хронических исследованиях на токсичность при пероральном введении. Не отмечено никаких изменений в химическом составе крови и мочи, в результатах гистологического анализа органов, а также при неврологической оценке.

**Исследования на здоровых добровольцах** показали, что цитиколин при внутривенном введении быстро гидролизует до холина и цитидина и далее распределяется по тканям организма. К концу 30-минутного введения препарата уровень цитиколина в плазме крови уже практически не определяется, тогда как концентрация холина и цитидина максимальна и в течение последующих 6 ч продолжает повышаться. При пероральном введении препарата уровни холина и цитидина в плазме крови достигают своего пика уже через 2 ч после приема однократной дозы, и эти соединения эффективно поступают в ткани организма, хотя и не так быстро, как при внутривенном введении. Действующие вещества хорошо проходят через гематоэнцефалический барьер.

По результатам ряда документированных клинических исследований (КИ) с использованием проспективного мониторинга не выявлено повышения частоты серьезных нежелательных явлений в исследуемых группах пациентов. Изредка наблюдаются незначительные побочные эффекты, включая желудочно-кишечные расстройства, беспокойство, раздражительность, – в основном в течение первых нескольких дней лечения. Профиль безопасности препарата анализировался в крупном КИ, где наблюдались 2817 пациентов преимущественно пожилого возраста с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией, получавшие цитиколин в течение 2–9 нед. Только у 5% пациентов были отмечены побочные эффекты, наиболее частыми из которых были расстройства желудочно-кишечного тракта (3,6%), однако они были незначительными и не потребовали прекращения терапии.

## Опыт применения цитиколина при некоторых патологических состояниях: экспериментальные и клинические данные

В литературе освещалось нейропротекторное действие ЦДФ-холина при экспериментальном инсульте: применение

\* Реферат подготовлен редакцией по статье Garcia-Cobos R., Frank-Garcia A., Gutiérrez-Fernández M., Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative // J. Neurol. Sci. 2010. V. 299. № 1–2. P. 188–192.

ЦДФ-холина в качестве монотерапии либо в комбинации с другими препаратами приводило к уменьшению объема инфаркта и отека и улучшению неврологических характеристик [12–14]. Авторы сообщают о своем опыте применения цитиколина (250 мг/кг) после тромболитической терапии (рекомбинантный тканевый активатор плазминогена). При этом отмечено значительное уменьшение объема инфаркта и гибели нейронов наряду со снижением смертности от повреждения мозговой ткани и умеренным улучшением клинических результатов [15]. Кроме того, на модели ишемического (эмболического) инсульта у крыс изучалось действие высоких доз цитиколина (1000 мг/кг). Показано, что при высоких дозах цитиколина поражение мозговой ткани значительно ниже, чем при малых дозах [16, 17]. В нескольких экспериментах по моделированию инсульта при совместном введении цитиколина и фибринолитиков (включая тканевый активатор плазминогена и урокиназу) снижение размеров зоны инфаркта было более значительным, чем при чисто фибринолитической терапии [15, 18].

Экзогенный цитиколин усиливает синтез фосфолипидов и восстановление нейронов. Среди животных, которым вводили цитиколин для лечения экспериментального инсульта, наблюдалось улучшение восстановления моторики, структуры двигательных нейронов и других структур; это позволило предположить, что холинотерапия увеличивает пластичность в неповрежденных областях, способствуя функциональному восстановлению [19].

Описано применение ЦДФ-холина не только при инсульте, но и при других неврологических нарушениях, когда нарушена функция или экспрессия транспортера глутамата EAAT2, в частности при эпилепсии, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, боковом амиотрофическом склерозе [20–25]. По данным метаанализа ряда КИ (III фаза) показаны преимущества цитиколина, обусловленные отличными показателями безопасности и относительно малым количеством нежелательных эффектов [24, 26, 27].

### Когнитивные нарушения сосудистой этиологии

Сосудистая деменция – это гетерогенное состояние, причинами которого могут быть различные невропатологические события, такие как мозговое кровоизлияние, лакунарные инфаркты, амилоидная ангиопатия и т.п. Патогенез сосудистой деменции, равно как и болезни Альцгеймера, до конца не известен.

Повреждение холинергических путей передачи со снижением выделения ацетилхолина может способствовать когнитивным нарушениям, развивающимся после инсульта. Хотя холинергический дефицит, предположительно влияющий на физиопатологию сосудистой деменции, незначителен [28, 29], ингибиторы холинэстеразы, по-видимому, несколько улучшают когнитивные симптомы у пациентов после инсульта.

Клинические исследования, в которых доказана терапевтическая эффективность ингибиторов холинэстеразы [30–35] и NMDA-антагонистов [36], немногочисленны.

Поскольку цитиколин ведет себя как донор холина в биосинтезе ацетилхолина, был проведен анализ баз данных Cochrane и Medline по терминам “CDP-choline” (ЦДФ-холин), “citicoline” (цитиколин), “vascular dementia” (сосудистая деменция), “cognitive impairment” (когнитивные нарушения) и отобраны наиболее показательные обзоры и оригинальные публикации.

В частности, данные 14 рандомизированных плацебо-контролируемых КИ, проведенных в последние 30 лет, были проанализированы в недавних выпусках кокрановских обзоров [37]. Общее количество пациентов составило 1051, суточная доза цитиколина варьировала от 100 до 1000 мг, а продолжительность лечения – от 1 до 3 мес. Главные оцениваемые показатели: внимание, память, поведение, основные клинические проявления, переносимость препарата и его побочные действия. В метаанализе учитывались разнородность исследований относительно критериев отбора пациентов, длительности лечения и т.д., появление новых диагностических критериев сосудистой деменции (NINDS–AIREN criteria, 1994) [38] и методологии КИ, а также разнообразие диагнозов в выборке (хроническое ЦВЗ с сенильной деменцией или без нее, возрастное ухудшение когнитивных функций, болезнь Альцгеймера, жалобы на ухудшение памяти). Показано положительное в среднесрочной перспективе воздействие цитиколина на память и поведение у пациентов с когнитивными нарушениями, связанными с хроническим ЦВЗ.

Ниже приведены наиболее важные результаты в терминах стандартизованной разности средних (CPC, standardized mean difference) и отношения шансов по Peto (ОШП).

**Внимание.** Данные 7 КИ (790 пациентов, 384 – в группе, принимавшей цитиколин, 406 – в контрольной группе (плацебо)) анализировались для оценки влияния цитиколина на внимание, которое в основном характеризовалось измерением времени реакции. Выявлен небольшой статистически незначимый общий эффект: CPC = –0,08 (от –0,23 до 0,06),  $p = 0,59$ .

**Память.** Анализировались данные 9 КИ, в которых принимали участие 894 пациента (441 – в группе, принимавшей цитиколин, 453 – в группе плацебо) разных диагностических категорий, которые варьировали от сосудистой до сенильной деменции и субъективных жалоб на ухудшение памяти в пожилом возрасте. Установлено статистически значимое положительное воздействие цитиколина на память: CPC = 0,38 (от 0,11 до 0,65), причем положительный эффект подтвержден для 6 КИ, ориентированных на изучение когнитивных нарушений на фоне хронических ЦВЗ.

**Поведение.** По данным 7 КИ (814 пациентов, 397 – в группе цитиколина, 417 – в группе плацебо), имеет место небольшое статистически значимое влияние цитиколина на поведение: CPC = –0,26 (от –0,49 до –0,04).

**Общее клиническое впечатление.** Анализировались данные 4 КИ (217 пациентов, 115 – в группе цитиколина,

## Нейродегенеративные заболевания.

### Болезнь Альцгеймера

Поскольку потеря целостности мембраны есть общая конечная точка процесса повреждения нейронов и глияльных клеток при развитии многих заболеваний, эффективность цитиколина проверялась не только при лечении последствий очагового инсульта и сосудистой деменции, но и для широкого спектра других неврологических состояний. Большинство исследований ухудшения когнитивных функций было сосредоточено на когнитивных функциях в старческом возрасте, и для изучения отбирались пациенты с когнитивными нарушениями сосудистого генеза, с болезнью Альцгеймера и со смешанной деменцией. Были проведены несколько небольших КИ, но их интерпретация неоднозначна. В немногих КИ для изучения отбирались только пациенты с болезнью Альцгеймера или менее четко определенные когорты пациентов с диагнозом “сенильная деменция”. В вышеупомянутом недавнем кокрановском обзоре проведен анализ 14 КИ с 1051 пациентом и сделано заключение о наличии доказательств положительного воздействия цитиколина на память, поведение, общую функциональность [37]. Было рекомендовано провести дополнительные КИ с использованием современных стандартизированных диагностических критериев для отбора пациентов.

Потенциальное положительное воздействие цитиколина на память изучалось в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом КИ; было отобрано 30 пациентов с легкими и умеренными проявлениями болезни Альцгеймера [48]. Пациенты проходили нейропсихологическое тестирование в самом начале и в конце КИ, длившегося 12 нед, в течение которых в основной группе проводилась терапия цитиколином (1000 мг/сут) (контрольная группа – плацебо). Когнитивная функция у пациентов, принимавших цитиколин, была лучше, чем в группе плацебо. Когнитивные показатели оценивались по шкале ADAS (и ADAS-cog), общее клиническое впечатление – по шкале CIBIC+. У пациентов с генотипом ApoE E4 с легкой деменцией (шкала GDS <5) достоверно выше был прирост когнитивных показателей ( $p < 0,01$ ) и показателей функциональности ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов группы цитиколина не было отмечено ни каких-либо существенных побочных эффектов, ни ухудшения биологических или гематологических параметров.

В работе также приводятся и обсуждаются данные о применении других препаратов (в частности, холина альфосцерата) для воздействия на когнитивные показатели пациентов с легкой и умеренной деменцией [41–47].

## Заключение

Существует ряд потенциально плодотворных подходов, которые могут быть применены для исследования эффективности цитиколина. Несмотря на положительные результаты многих исследований, имеющиеся методологические различия не позволяют сделать необходимые обобщения. Тем не менее эти результаты подтверждают целесообразность возобновить изучение цитиколина в более масштабных контролируемых КИ. Успех будущих КИ будет зависеть от правильного отбора пациентов. В отношении когнитивных нарушений сосудистой этиологии в КИ следует включать пациентов с однородным профилем риска развития деменции. Для такого отбора должны быть использованы адекватные стандартизированные инструменты нейропсихологической оценки наряду с методами нейровизуализации [49].

Представляет большой интерес выяснение с помощью современных методик МРТ (функциональной МРТ, воксель-ориентированной морфометрии, диффузионно-тензорной МРТ, магнитно-резонансной спектроскопии) лечебного воздействия цитиколина на восстановление и реорганизацию моторных и когнитивных функций после первичных повреждений [9].

Цитиколин в течение десятилетий широко используется в лечении множества видов когнитивных расстройств. В реферируемой статье представлен обзор опубликованных результатов наиболее значимых КИ в области когнитивных расстройств. Эти результаты показали, что цитиколин эффективен в лечении сосудистых когнитивных расстройств. Таким образом, цитиколин – один из наиболее изученных нейропротекторов, в отношении которого накоплен большой опыт клинического применения у пациентов различного возраста и с различной церебральной патологией. Он обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, а также доказанной в крупных КИ клинической эффективностью как у пациентов с ЦВЗ, так и у пациентов с НДЗ.

Подчеркивается важность проведения новых КИ с более гомогенными параметрами, новыми методами нейровизуализации и значительно большим количеством пациентов, чтобы установить эффективность действия цитиколина при когнитивных нарушениях сосудистого или дегенеративного генеза. ●

Со списком литературы оригинальной статьи вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)