

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТИКОЛИНА В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ В РАМКАХ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И ЦЕРЕБРАЛЬНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.И. Гаврилова

Отдел гериатрической психиатрии ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

Проблема оптимизации терапии заболеваний головного мозга, приводящих к развитию деменции, остается одной из наиболее актуальных в гериатрической психиатрии и неврологии, ибо средства как медикаментозного, так и нефармакологического воздействия, которыми в настоящее время располагает медицинское мировое сообщество, не способны предотвратить или существенно замедлить формирование тяжелой деменции у лиц с уже начавшимся патологическим процессом.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, цитиколин.

Неуклонно растущее бремя расходов на лечение и уход за такими больными и прогнозируемое на ближайшую перспективу многократное его увеличение вынудило мировое сообщество разработать глобальную программу по борьбе с деменцией, которая была одобрена главами стран «Большой восьмерки» на саммите G8 в декабре 2013 г. Одним из главных пунктов программы является разработка методов эффективного лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся развитием деменции. Несмотря на выдающиеся достижения, достигнутые за последние 30 лет в изучении молекулярных основ патогенеза нейродегенеративных заболеваний, и в первую очередь болезни Альцгеймера (БА), а также в разработке медикаментозных средств и соответствующих «стандартов» их лечения, до сих пор достижения в этой области являются не более чем скромными. Это заставляет искать как новые возможности воздействия на молекулярные основы патогенеза «ослабумливающих» заболеваний, так и модифицировать существующие терапевтические подходы с тем, чтобы добиться их оптимизации.

Имеющиеся сегодня в распоряжении врачей средства терапии нейродегенеративных заболеваний и сочетанных (нейродегенеративно-сосудистых) форм патологии мозга направлены в основном на коррекцию тех или иных патогенетических звеньев болезни или на уменьшение последствий развивающегося патологического процесса, например на восполнение нейротрансмиттерного дефицита. В то же время возможности воздействия на имеющуюся у каждого индивидуума систему защиты и восстановления мозга, способную обеспечить механизм противодействия процессам, разрушающим функции мозга, используются недостаточно или не используются совсем.

В этой связи большой интерес представляет разработка методов так называемого мультимодального терапевтического воздействия при лечении различных форм психической патологии позднего возраста, предполагающего использование наряду со стандартными терапевтическими подходами (например, применение ингибиторов АХЭ – при БА или антидепрессантов – при депрессии) дополнительного нейропротективного и нейротрофического воздействия с использованием цитиколина [1, 4, 5, 10].

Цитидин-5-дифосфохолин (ЦДФ-холин) представляет собой эндогенное соединение, которое в нормальных условиях синтезируется в организме и в лекарственной форме известно как цитиколин (Цераксон). Это мононуклеотид, состоящий из цитозина, рибозы, пирофосфата и холина, одно из основных промежуточных веществ, образующихся в процессе биосинтеза фосфолипидов, главным образом фосфотидилхолина. Являясь пролекарством, цитиколин практически сразу же после перорального или внутривенного введения образует холин и цитидин, которые после прохождения через ГЭБ увеличивают уровень включения фосфолипидов в нейрональные мембраны. Интересно, что при пероральном введении цитиколин

абсорбируется почти полностью, а его биодоступность оказывается приблизительно такой же, как и при внутривенном введении. Цитиколин активирует биосинтез структурных фосфолипидов в мембранах нейронов и повышает содержание норэпинефина, допамина, биосинтез ацетилхолина и активацию мускариновых рецепторов в ЦНС [12, 31, 35]. Цитиколин подавляет апоптоз, связанный с гипоксией и ишемией мозга. На различных экспериментальных моделях нейродегенерации было показано, что он усиливает нейропластичность и нейрогенез [18]. В частности, на животных моделях церебрального старения установлены нейропротективные эффекты цитиколина и его влияние на улучшение памяти и способности к обучению [31]. Многочисленные экспериментальные исследования на моделях ишемического и геморрагического инсульта показали, что цитиколин улучшает исходы инсульта и уменьшает объем инфаркта [18, 33].

Sobrino T. и соавт. [37] обнаружили, что лечение цитиколином приводит к мобилизации прогениторных клеток из костного мозга у пациентов с инсультом, тем самым улучшая функциональное восстановление после ишемического инсульта. В свою очередь в экспериментальном исследовании Hurtado O. и соавт. [28] продемонстрировали, что длительное лечение цитиколином, инициированное через 24 часа после инсульта, улучшает функциональное восстановление после экспериментального инсульта за счет повышения нейрональной пластичности нейронов в неповрежденных участках мозга, функционально связанных с поврежденными структурами.

Таким образом, по данным ряда клинических и экспериментальных исследований установлено, что цитиколин обладает следующими терапевтическими эффектами:

- 1) оказывает нейропротективное действие при гипоксии и ишемии;
- 2) защищает нейроны (в частности, гиппокампальные) от апоптоза, вызванного накоплением (3-амилоида и церебральной гипоперфузией);
- 3) улучшает внимание, обучаемость и память на животных моделях старения мозга;
- 4) восстанавливает активность митохондриальной АТФазы и мембранной Na⁺/K⁺ АТФазы;
- 5) ингибирует активацию фосфолипазы А2 и ускоряет реабсорбцию при отеке головного мозга на экспериментальных моделях [9, 28, 29, 34, 37]. Цитиколин в последние десятилетия довольно широко и успешно использовался для лечения различных типов когнитивного снижения [3, 31]. Несмотря на то что механизм его действия все еще остается не вполне ясным, исследования на экспериментальных животных моделях свидетельствуют о том, что цитиколин может иметь репаративное действие на мозг [15].

Благодаря отсутствию сколько-нибудь значительных побочных эффектов и хорошей переносимости интерес к цитиколину в последние годы

постоянно растет. В настоящее время цитиколин применяется в клинической практике по следующим показаниям: цереброваскулярные заболевания, черепно-мозговая травма, когнитивные расстройства различной этиологии, болезнь Паркинсона, глаукома и амблиопия.

Анализ публикаций, посвященных клиническим исследованиям цитиколина, по данным MEDLINE (с 1948 г. по май 2013 г.) и EMBASE (с 1980 г. по май 2013 г.), выполненный Milani M. [31], обнаружил в общей сложности 25 работ, исследующих эффективность и безопасность цитиколина при различных заболеваниях, сопровождающихся когнитивным снижением и деменцией, и еще 13 исследований, выполненных на больных с ишемическим инсультом [33].

ЦИТИКОЛИН ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

На основании данных о том, что цитиколин является промежуточным звеном биосинтеза фосфотидилхолина, было высказано предположение, что цитиколин может сделать обратимыми связанные со старением гистопатологические изменения в нейрональных мембранах мозга и тем самым способствовать восстановлению его функций, в том числе памяти. Терапевтический потенциал цитиколина как средства лечения расстройств памяти был изучен в 5 клинических исследованиях [14, 23, 24] у пациентов с БА. Saamargo J. et al. в 1994 г. впервые выполнили двойное слепое исследование на группе из 20 пациентов с БА, цель которого состояла в определении эффекта терапии цитиколином (по 1000 мг/сут в течение месяца) на когнитивные функции. Как показали результаты исследования, оценка когнитивного функционирования (по шкале MMSE) статистически достоверно ($p < 0,005$) улучшилась в подгруппе больных с ранним началом БА, однако суммарный показатель такой оценки снизился у больных с поздней БА. Функции ориентировки (пространственной и временной) улучшились на лечении цитиколином у всех пролеченных больных.

В более позднем исследовании Alvares X.A. et al. [8] изучили в двойном слепом исследовании клиническую эффективность цитиколина при лечении 30 больных с мягкой-умеренной сенильной деменцией альцгеймеровского типа, т.е. БА с поздним началом. Цитиколин вводили внутривенно по 1000 мг/сут в течение 12 недель. Было установлено незначительное превышение общего клинического эффекта в группе цитиколина по сравнению с группой плацебо. В некоторых исследованиях [23, 24] оценивали влияние цитиколина на мозговую гемодинамику у пациентов с БА, и было показано, что цитиколин значительно улучшает церебральный кровоток по сравнению с плацебо.

В целом клинические исследования продемонстрировали способность цитиколина улуч-

шать когнитивное функционирование при БА через потенцирование холинергической системы, усиление биосинтеза ацетилхолина и активацию мускариновых рецепторов ЦНС.

ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ (НЕ ДОСТИГАЮЩЕГО СТЕПЕНИ ДЕМЕНЦИИ), СВЯЗАННОГО СО СТАРЕНИЕМ

Одно из первых клинических исследований влияния цитиколина на связанные со старением когнитивные нарушения было выполнено Agnoli A., Burno G. и Fioravanti M. [6]. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании авторы установили улучшение внимания и общей эффективности памяти у больных, получавших в течение 6 месяцев цитиколин (1000 мг/сут), по сравнению с группой плацебо. Авторы отметили, что цитиколин оказывает допаминергическое действие, поскольку, по их мнению, эффективность обучения и памяти связана с функцией внимания, в свою очередь зависящей от функции допаминергических структур мозга.

Влияние цитиколина на вербальную память у пожилых позднее исследовалось в двойном слепом плацебо-контролируемом испытании на 95 здоровых добровольцах в возрасте 50–85 лет [38]. Исследование состояло из двух фаз: вначале все добровольцы получали 1000 мг/сут цитиколина в течение трех месяцев. Анализ исходных данных обнаружил подгруппу лиц с относительно плохой памятью. Эти люди были включены во вторую фазу испытания и в течение трех месяцев получали либо 2000 мг/сут цитиколина, либо плацебо. После первой фазы улучшение было установлено только в подгруппе лиц с плохой памятью, у которых после лечения цитиколином улучшились отсроченное воспроизведение и логическая память. К окончанию второй фазы большее улучшение обнаружили участники, получавшие 2000 мг цитиколина ежедневно, поэтому авторы пришли к заключению, что доза 2000 мг/сут более эффективна для лиц с расстройствами памяти, связанными со старением.

Полученные ранее данные об эффективности и безопасности лечения цитиколином памяти и других когнитивных нарушений, связанных со старением, были подтверждены в отечественном открытом клиническом исследовании, проведенном в группе из 20 пожилых лиц с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа (Mild cognitive impairment – MCI), которые могут быть отнесены к группе риска последующего развития БА [2]. В работу включались пожилые лица, соответствовавшие критериям диагностики синдрома MCI амнестического типа [27]. В исследуемую группу были включены 20 пациентов в возрасте от 50 до 90 лет, в том числе 10 мужчин (средний возраст $70,0 \pm 2,6$ года) и 10 женщин (средний возраст $73,9 \pm 2,9$ года). К началу

терапии общие показатели когнитивного функционирования (по шкале MMSE) варьировали в диапазоне от 27 до 29 баллов (средняя групповая оценка составила $27,68 \pm 0,65$), оценка по шкале Хачински была ниже 4 баллов, а оценка симптомов депрессии по шкале депрессии Гамильтона колебалась от 0 до 6 баллов, что позволило исключить связь когнитивного снижения с цереброваскулярной патологией или депрессией. У всех включенных в исследование пациентов общая оценка когнитивного дефицита соответствовала 3 стадии по шкале GDS (Global deterioration scale) и 0,5 – по шкале CDR (Clinical dementia rating). Курс лечения цитиколином составил 90 дней, суточная доза 1000 мг была распределена на два равных приема и применялась в виде питьевого раствора. Динамика терапевтического эффекта оценивалась с помощью изменения показателей когнитивного функционирования (по сравнению с исходной оценкой) по шкале MMSE и батареи из 7 нейропсихологических тестов. Результаты исследования подтвердили опубликованные ранее данные об эффективности и безопасности применения цитиколина при лечении когнитивных нарушений у пожилых лиц с синдромом MCI, который может в значительной части случаев представлять собой додементную стадию БА. Авторы делают вывод о том, что фармакологические свойства Цераксона (цитиколина) и, в частности, выявленная в экспериментальных исследованиях его способность стимулировать нейрогенез, регенерацию и защиту нейронов, подтвержденная в клинических исследованиях его эффективность в отношении когнитивных дисфункций, а также безопасность применения, в том числе при лечении пожилых больных, делают Цераксон многообещающим кандидатом для проведения долгосрочных превентивных программ у лиц с высоким риском развития БА.

ЦИТИКОЛИН ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Эффективность цитиколина в отношении когнитивного функционирования у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) оценивалась в шести контролируемых исследованиях, включавших более 160 больных. Garsia-Mas A. et al. [26] исследовали электрофизиологические (ЭЭГ) эффекты цитиколина при БП (20) и обнаружили различия в пользу цитиколина по соотношению альфа- и тета-активности. Agnoli A. et al. [6] изучили эффективность цитиколина при БП в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Все включенные в исследование пациенты ранее уже получали L-допу и ингибитор допа-декарбоксилазы до начала лечения цитиколином. В группе цитиколина было установлено достоверное уменьшение ригидности и брадикинезии и менее выраженное уменьшение тремора по сравнению с группой плацебо. Авторы пришли к заключению,

что позитивный эффект цитиколина у больных, уже леченных ранее L-допой и ингибитором допа-декокарбоксилазы, связан с возможным действием цитиколина на дофаминовые рецепторы через активацию фосфолипидного метаболизма.

Позднее Masso J. Marti и Urtasun M. [30] выполнили клиническое исследование в группе из 20 больных с БП в возрасте от 52 до 76 лет с продолжительностью заболевания от 4 до 25 лет. Все больные уже получали монотерапию леводопой или в комбинации с трициклическими антидепрессантами, амантадином, бромкриптином или антихолинергическими препаратами. Цитиколин вводили внутримышечно по 1000 мг в течение 15 дней, а затем – по 500 мг ежедневно еще 15 дней. После 30 дней лечения установлено улучшение по колумбийской шкале на 7,3 %; показатель ригидности улучшился на 18,8 %; время 10-минутной ходьбы и поворот – на 17,5 и 37,4 %. Никаких нежелательных явлений отмечено не было.

Между 1982 и 1990 г. были проведены дополнительные исследования [6, 19, 22], которые подтвердили клиническую эффективность цитиколина при БП. В частности, Eberhardt R. et al. [22] изучили 85 пациентов с диагнозом первичной БП, рандомизированных в две группы: в одной группе больные получали их обычную дозу леводопы (в среднем 381 мг/сут) плюс 1200 мг цитиколина ежедневно, а во второй – только половину их обычной дозы леводопы в сочетании с цитиколином в той же дозе. У достоверно большего числа пациентов, получавших низкую дозу леводопы и цитиколин, обнаружено улучшение по тестовой оценке по сравнению с группой, пролеченной полной дозой леводопы и цитиколином. На этом основании авторы пришли к заключению, что дополнительная терапия цитиколином может использоваться для снижения риска побочных эффектов и замедления утраты терапевтического эффекта леводопы при долговременной терапии.

ЦИТИКОЛИН В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Проведенный Milani M. [31] мета-анализ, опубликованных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований цитиколина у больных с хроническим церебрально-сосудистыми расстройствами показал, что к этому времени было выполнено 14 таких исследований, включавших в общей сложности 884 пожилых больных с когнитивными нарушениями, обусловленными церебрально-сосудистыми заболеваниями. Курс лечения обычно составлял 3 недели и такой же свободный от терапии период. В 12 из 14 исследований использовалась терапевтическая доза 1000 мг/сут. Курс лечения состоял из 5 внутри-

венных, 4 внутримышечных и 3 пероральных введений. В двух исследованиях суточная доза составляла 600 мг в одно введение (внутримышечное или пероральное). Продолжительность исследований чаще всего варьировала от 20 до 30 дней, исследования продолжались 2–3 месяца и еще одно – 12 месяцев. Использовались не только различные дозировки препарата, но и различные критерии включения и исключения больных в исследование. Общие результаты исследования продемонстрировали эффективность цитиколина в виде улучшения памяти и поведения, но не внимания. В целом результаты исследований свидетельствовали о значительном улучшении когнитивных функций по сравнению с группами плацебо.

По результатам ряда документированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с использованием проспективного мониторинга не было выявлено повышения частоты серьезных нежелательных явлений в исследуемых группах пациентов, получавших цитиколин. Изредка наблюдались желудочно-кишечные расстройства, беспокойство, раздражительность, преимущественно в первые дни лечения. Они отмечались у 5 % пациентов, были незначительными и не потребовали прекращения лечения [25].

Мета-анализ клинических эффектов цитиколина в отношении функции памяти обнаружил однородные результаты, что послужило доказательством достоверного позитивного эффекта на эти клинические показатели, на основании чего был сделан вывод о том, что цитиколин улучшает память и поведенческие функции у пожилых при церебральной патологии, в том числе сосудистого генеза.

Открытое многоцентровое клиническое исследование (IDEALE), проведенное в шести регионах Италии, ставило целью оценить эффективность и безопасность перорального приема цитиколина у пожилых людей с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями [18]. В исследовании участвовали 349 пациентов в возрасте 65 лет и старше с жалобами на нарушения памяти, с оценкой по шкале MMSE более 21 балла и с наличием сосудистого поражения головного мозга по данным нейрорадиологического исследования. Больные с подозрением на БА исключались из исследования. Функциональные нарушения оценивались по шкале активности в повседневной жизни (ADL) и инструментальной повседневной активности (IADL), настроение – по гериатрической шкале депрессии (GDS), а поведенческие нарушения – с помощью опросника для оценки нервно-психического состояния (NPI). Сопутствующие заболевания оценивали с помощью кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (CIRS). Оценка на протяжении 9-месячного исследования проводилась трижды. В основной группе (265 человек) пациенты принимали

цитиколин перорально по 500 мг дважды в день, а в контрольной группе, скорректированной по возрасту и образованию (84 человека), принимали плацебо. Оценка по шкале MMSE в группе цитиколина оставалась практически неизменной на протяжении всего исследования (в пределах от $22,4 \pm 4$ до $22,9 \pm 4$), а в контрольной группе к 3 месяцам и к окончанию исследования достоверно снизилась по сравнению с исходной. По шкалам ADL и IADL различий между группами на уровне статистической достоверности не установлено. Было найдено небольшое (незначительное) различие между группами в пользу цитиколина по шкале GDS, что, по мнению авторов, вероятно, объяснялось увеличением уровней норадреналина и дофамина в мозге под действием цитиколина. Нежелательных эффектов цитиколина не было обнаружено. По заключению авторов, цитиколин является эффективным и безопасным средством лечения умеренных сосудистых когнитивных нарушений у больных пожилого возраста.

ЦИТИКОЛИН В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что цитиколин улучшает исход и уменьшает размер инфаркта на экспериментальных моделях ишемического инсульта. Уже в конце прошлого столетия препарат изучался в разных странах в клинических исследованиях у больных с ишемическим инсультом и показал отличную безопасность и предположительную эффективность [16, 17, 39].

В обсервационном мультицентровом исследовании, включавшем 113 больных, перенесших инсульт, лечение цитиколином начинали в течение 48 часов после инсульта [13]. В первые 5 дней цитиколин вводили в дозе 2000 мг/сут внутривенно, после этого (с 6-го по 9-й день) внутримышечно в дозе 1000 мг/сут. Эффективность лечения оценивали по Канадской неврологической шкале. После лечения цитиколином по указанной методике только у 5,3 % пациентов было установлено улучшение. У 7,4 % пролеченных больных наблюдались незначительные нежелательные эффекты (головокружение, головная боль, тошнота).

Дозозависимые эффекты цитиколина при ишемическом инсульте изучали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [16]. В исследование были включены 259 больных, получавших либо плацебо, либо одну из трех доз цитиколина перорально: 500 мг/сут в один прием, 500 мг дважды в день или по 1000 мг дважды в день. Лечение начинали в пределах 24 часов после инсульта и продолжали в течение 6 недель. Во всех группах, получавших цитиколин, достигнуто улучшение функцио-

нального исхода и редукция неврологического дефицита по сравнению с плацебо.

Davalos A. et al. [20] в 4 проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях изучили более 1500 пациентов с ишемическим инсультом (более 8 баллов по шкале инсульта Национального института здоровья), получавших цитиколин перорально в течение первых 24 часов и в последующие 6 недель. К 12-й неделе восстановление было достигнуто соответственно в 25 % в группе цитиколина и в 20 % – в группе плацебо ($< 0,01$). Однако недавно опубликованное международное исследование ICTUS не подтвердило эффективность применения цитиколина для неврологического и функционального восстановления больных после ишемического инсульта, что в значительной мере можно объяснить спецификой дизайна данного исследования [21]. Таким образом, осталось не ясно, является ли цитиколин эффективным средством для восстановления постинсультных когнитивных нарушений.

Эффективность долгосрочной терапии цитиколином постинсультных когнитивных нарушений специально изучались в открытом сравнительном рандомизированном исследовании, в котором сравнивались лечение цитиколином и стандартная терапия [12]. В исследование включали больных, перенесших 6 недель назад инсульт, и далее рандомизировали их по полу, возрасту, образованию и виду инсульта в две группы. Первая группа лечилась наряду со стандартной терапией цитиколином (по 1000 мг/сут) на протяжении двух месяцев. Вторая группа (контрольная) получала только стандартную терапию. Все пациенты обследовались неврологическими методами до начала лечения, через 1 и 6 месяцев и через год. Оценивались следующие 6 нейрокогнитивных сфер: внимание и исполнительные функции, память, речь, пространственное восприятие, скорость моторных реакций, ориентация во времени. При обработке данных была использована логистическая регрессионная модель.

В исследование было включено 347 пациентов (средний возраст 67,2 года), из них 172 человека получали цитиколин и 175 вошли в контрольную группу. Соответственно завершили 6-месячную терапию 154 и 156 пациентов, годовую терапию закончили 107 и 92 больных. Через год лечения в группе цитиколина отмечался лучший функциональный исход (менее 2 по модифицированной шкале Рэнкина) – соответственно в 57,3 и 48,7 % случаев. В период наблюдения (через 6 месяцев и через год) установлены достоверно лучшие исходы в группе цитиколина по следующим когнитивным показателям: исполнительные функции и внимание и ориентация во времени. По заключению авторов, терапия цитиколином на протяжении 12 месяцев у пациентов с впервые развившимся инсультом является безопасной

и, вероятно, эффективной в плане уменьшения когнитивных нарушений. Таким образом, терапия цитиколином представляется перспективной методикой для когнитивного восстановления после инсульта, однако требует проведения более крупных клинических исследований с целью подтверждения преимуществ данного терапевтического подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опубликованных данных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о серьезном терапевтическом потенциале Цераксона в лечении когнитивной недостаточности при разных видах церебральной патологии: при БА, БП, хронических церебрально-сосудистых заболеваниях и при связанных со старением нарушениях когнитивных функций. Относительно меньше данных посвящено эффективности и безопасности лечения цитиколином ишемического инсульта, к тому же они отличаются неоднородностью. Следует, однако, подчеркнуть методологическую гетерогенность выполненных исследований, которая серьезно затрудняет объективную оценку установленных позитивных клинических эффектов цитиколина в лечении связанных со старением, нейродегенерацией или церебрально-сосудистой патологией когнитивных и функциональных расстройств различной степени выраженности у пожилых и старых людей.

Наличие многообразных нейропротективных свойств (активация биосинтеза фосфолипидов, нейротрансмиттеров, в частности ацетилхолина, дофамина и норэпинефрина, подавление вызванного гипоксией и ишемией апоптоза, усиление нейрогенеза и нейропластичности, доказанное на различных моделях нейродегенерации и инсульта) заставляет предположить, что терапевтические возможности цитиколина нуждаются в дальнейшем изучении и, в частности, в рамках долговременных превентивных программ по предупреждению деменции, обусловленной БА, у лиц с высоким риском по этому заболеванию, например у родственников первой степени родства, имеющих генотип ApoE4(+) и синдром МСI, а также у лиц с диагнозом додементной стадии БА.

Безусловно, такие исследования должны отвечать всем современным стандартам выполнения клинических исследований, быть многоцентровыми и включать достаточные по численности популяции пациентов, опираться на современные высокотехнологичные и объективные методики при оценке как функциональных, психометрических данных, так и на динамику биомаркеров и структурно-функциональных характеристик головного мозга.

Однако уже сегодня, опираясь на имеющиеся результаты клинических исследований, цитиколин (Цераксон) может быть признан весьма об-

надеживающим средством дополнительной терапии при разных формах когнитивной патологии, связанной со старением, при других характерных для этого возрастного периода заболеваний.

Предположительно включение Цераксона в комплексную терапию ряда поздневозрастных психических и неврологических заболеваний, в том числе БА и сочетанной альцгеймеровско-сосудистой деменции, а также резистентных поздних депрессий могло бы существенно оптимизировать терапию этих плохо курабельных заболеваний позднего возраста.

Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М.: Пульс, 2007. – С. 211–253.
2. Гаврилова С.И., Фёдорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И. Прогноз мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment) по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 1. – С. 4–10.
3. Гаврилова С.И., Фёдорова Я.Б., Калын Я.Б., Гантман М.В., Кольхалов И.В. Цераксон (Цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 12. – С. 16–20.
4. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера / Руководство по гериатрической психиатрии / под ред. С.И. Гавриловой. – М.: Пульс, 2014. – С. 29–55.
5. Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в гериатрическом стационаре) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 6, вып. 2. – С. 20–29.
6. Agnoly A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-cholin) // *Neuropsychobiol.*, 1982; 8(6): 289–296.
7. Agnoli A., Bruno G., Fioravanti M. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP-choline. In: Wurtman R.J., Corkin S., Grouden J.S., eds. *Alzheimer's disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging*. Boston, MA: Birkhauser. 1989: 649–654.
8. Alvarez X.A., Manzo R., Pichel V., Perez P., Lazedo M., Fernandes-Novoa L., Corzo L. Double blind placebo-controlled study with citicoline in ApoE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 1999; 21: 633–644.
9. Alvarez X.A., Sampedro C., Lorano R., Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 1999; 21: 535–540.
10. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Combination treatment in Alzheimer's disease: Results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil // *Current. Alz. Res.* 2011, 8: 583–591.

11. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // *Stroke*, 2011; 42, suppl.1: 40–43.
12. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke // *Brain Sci.* 2013; 3: 1395–1414.
13. Bruhwyler J., Vadorpe J., Geczy J // Multicentric open-label study of the efficacy and tolerability of citicoline in the treatment of acute cerebral y infarction // *Curr. Therapies. Clinic. Ex*, 1997; 58: 309–316.
14. Caamargo J., Gumes M.J., Franco A., Cacabelos R. Effects of citicoline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease // *Methods Find.Ep. Clin. Pharmacol.*, 1994; 16: 211–218.
15. Cacabelos R., Caamano J. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease: cognition brainy mapping, cerebrovascular hemodynamics and immune factors // *11 Ann. N.Y. Acad. Sci*; 1996: 777: 399–403.
16. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew J.C., Gammans R.T., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurol.*, 1997; 49: 671–678.
17. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. Shwidorsky U.E. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*, 2001; 57: 1595–1602.
18. Cortonero A.M., Castagno A., Putignano S., Lacava R. et all. Efficacy and safety of citicoline in mild vascular cognitive disorders: IDEALE study // *Clinical interventions in Aging*. 2013; 8.
19. Cubells J.M., Hernando C., Clinical trial on the use of cytidine diphosphate choline in Parkinson's disease // *Clin. Ther.*, 1988; 10 (6): 664–671.
20. Davalos A., Castillo J., Alvares-Sabin J. et al. // Oral citicoline in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2002; 33: 2850–2857.
21. Davalos A., Alvares-Sabin J., Castillo J. et al. International citicoline trial on / acute ischemic stroke: an international randomized multi-centre, placebo-controlled study// *Lancet*, 2012; 380: 349–357.
22. Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F., Rainer E., Fraegner H. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // *Clin. Ther.*, 1990; 12 (6): 489–495.
23. Fernandes-Novoa L., Alvares X.A., Franco-Maside A., Caamano J., Cacabelos R. CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease // *Methods Find. Ep. Clin. Pharmacol.*, 1994 (May); 16 (4): 279–284.
24. Franco-Maside A., Caamano J., Gomez M.J., Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease // *Methods Find. Ep. Clin. Pharmacol.*, 1994 (Oct); 16 (8): 597–607.
25. Garcia-Cobos R., Frank-Garcia A., Gutierrez-Fernandes M., Diez-Tejedor E. Citicoline use in cognitive decline: vascular and degenerative // *J. Neurol. Sci*, 2010 (Dec 15); 229 (1–2): 188–192.
26. Garsia-Mas A., Rossinol H., Roca M. et al. Effect of citicoline in subcortical dementia associated with Parkinson's disease assessed by quantified electroencephalography // *Clin. Ther.*, 1992; 14 (5): 718–729.
27. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S. *Clinician's Manuel on Mild Cognitive Impairment* // Science Press Ltd., London. 2001: P 56.
28. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline// *Stroke*, 2011; 42, suppl. 1: 33–35.
29. Lee H.J., Kang J.S., Kim Y.I. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion // *J. Clin. Neurol.*, 2009; 5: 33–38.
30. Marti Masso J.F., Urtasum M. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // *Clin. Ther.*, 1991; 13 (2): 239–242.
31. Milani M. Citicoline as coadjuvant treatment of cognitive impairment in chronic degenerative Central Nervous System diseases and in ischemic stroke: A review of available data // *Online Journal of Medicine and Medical Science Research*. 2003; V.2 (2), P. 13–18.
32. Ruggieri S., Zamponi A., Cassacchia M., Agnoly A. Therapeutic effects of citicoline (cytidine-diphosphocholine) in Parkinian syndrome // *Clin. Ther.* 1976; 78 (6): 515–525.
33. Saver J.L. Citicoline: Update on a promising and wildly available agent for neuroprotection and neurorepaer // *Rev.in neurology, disease.* | 2008; v.5, № 4: 167–177.
34. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*; 2002; 24, suppl. B: 1–53.
35. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.*, 2011 (Mar. 14); 52 (suppl. 2): 1–62.
36. Secades J.J. Probable role of citicoline in stroke rehabilitation: review of literature // *Rev. Neurol.*, 2012; 173: 179.
37. Sobrino T., Hurtaro O., Moro M.A., Rodrigues-yanez M., et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after a first ischemic stroke // *Cardiovasc. Dis*. 2010; 29 (suppl. 2): 268.
38. Spiers P.A., Myers D., Mochanadel G.S., Lieberman H.R., Wurman R.J. Citicoline improves verbal memory in aging // *Arch. Neurol.*, 1996; 53: 441–448.
39. Weiss G.B. Metabolism and actions of CDP-cholin as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline // *Life Sci.*, 1995; 56: 637–660.

Possible applications of citicoline in geriatric psychiatry and neurology in multimodal therapy of neurodegenerative and cerebral-vascular diseases

S. Gavrilova

Department of geriatric psychiatry of the FGBI "NMHC" RAMS

The problem of optimizing the treatment of diseases of the brain, leading to the development of dementia, remains one of the most important in geriatric psychiatry and neurology, means for drug therapy and non-pharmacological effects, which currently has medical world community, not able to prevent or significantly slow down the formation of severe dementia in individuals with the ongoing pathological process.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, citicoline.