

Использование цитиколина в лечении инсульта

Н.В. Стуров, И.С. Манякин
РУДН, Москва

Приводятся данные по эффективности применения цитиколина, современного нейропротекторного препарата, обладающего способностью стимулировать восстановление функции нейронов после инсульта. Препарат может быть использован как при остром ишемическом инсульте, так и для восстановления когнитивных функций после него.

Ключевые слова: инсульт, лечение, эффективность, безопасность, цитиколин.

Citocoline using in the treatment of stroke

N.V.Sturov, I.S.Manyakin
People's Friendship University of Russia

Data regarding efficacy of citocline, a modern neuroprotective drug with ability to stimulate recovery of neurons function after stroke are presented. This medication may be used for facilitation of cognitive function recovery after ischemic stroke.

Key words: stroke, treatment, citocoline.

Введение

В последние годы в развитых странах была проведена большая работа, направленная на первичную и вторичную профилактику развития ишемического инсульта. Так, у значительно большего числа пациентов врачам теперь удается с успехом воздействовать на факторы риска, такие как высокое артериальное давление, дислипидемия, гипергликемия, фибрилляция предсердий [1].

На этом фоне достижения в лечении собственно ишемического инсульта и его ранних последствий выглядят менее убедительно. Тем не менее, снижение смертности и тяжести функциональных нарушений за прошедшее десятилетие на 20% [2] оказалось возможным благодаря внедрению современных подходов к тромболизису (в т.ч. с применением рекомбинантного активатора тканевого плазминогена), а также методик механического (хирургического) удаления тромбов.

В России ежегодно регистрируется до полумиллиона случаев ишемического инсульта, т.о. это острое состояние является одной из главных причин смертности и инвалидизации. Инсульт – одна из самых частых причин деменции, депрессии и эпилепсии в пожилом возрасте [3].

Остается достаточно много вопросов о необходимости использования нейропротекторов и режиму их дозирования. Так, достаточное число клинических исследований по применению разного рода нейропротекторов закончились безрезультатно. В некоторых случаях это можно было объяснить недостатками дизайна проведенного исследования. Однако параллельно высказывались мнения, что часть испытываемых препаратов могут ингибировать не только механизмы повреждения нервной ткани при инсульте, но и тормозить активацию процессов восстановления [4]. Эта гипотеза дает основание высказать новое требование к нейропротекторам – обес-

печение «безопасной» нейропротекции, с сохранением активности медиаторов, отвечающих за регенерацию и восстановление функции нервной ткани.

Фармакологические свойства цитиколина

Цитиколин (Цераксон) – природное эндогенное соединение, которое является промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина – одного из основных структурных компонентов клеточной мембраны [5]. По химической структуре препарат состоит из двух компонентов – цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком, который разрушается в результате гидролиза. Биодоступность препарата при пероральном введении достигает 100%. Цитидин и холин проходят гематоэнцефалический барьер, после чего из них в мозге вновь синтезируется цитиколин. Выводится препарат в основном с выдыхаемым воздухом и мочой [6].

Препарат, прежде всего, обладает мембранотропным действием, т.е. способствует восстановлению мембран нейронов за счет усиления синтеза фосфатидилхолина и торможения их повреждения путем снижения активности фосфолипазы A_2 . Цитиколин способствует сохранению фосфолипидов и сфингомиелина. Установлено, что цитиколин восстанавливает работу Na^+/K^+ помпы, а также способствует сохранению нормальной функции клеточных органелл (в том числе митохондрий). Препарат способствует нормализации работы холинергических нейронов за счет усиления синтеза ацетилхолина [8], а также способствует увеличению концентрации других нейротрансмиттеров [7].

В условиях ишемии усиливается образование свободных радикалов, что инициирует перекисное окисление липидов и окислительный стресс. Цитиколин активирует антиоксидантную систему (через систему глутатиона), снижая повреждающее действие свободных радикалов. Выше описанные механизмы позволяют уменьшить выраженность отека мозга и воспрепятствовать вторичному повреждению мозговой ткани. Нейропротективный эффект может быть связан и со снижением выброса глутамата, что ослабляет выраженность ишемии [9].

Имеются данные, что цитиколин может препятствовать отложению бета-амилоида – нейротоксичного белка, играющего, как считается, ведущую роль в развитии болезни Альцгеймера [10].

Применение цитиколина при ишемическом и геморрагическом инсульте

Эффективность цитиколина у пациентов, перенесших ишемический инсульт, была изучена в нескольких контролируемых исследованиях.

В многоцентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 272 пациентов, перенесших ишемический инсульт (степень тяжести не выше среднетяжелой) цитиколин назначался внутривенно в дозе 1000 мг/сут в течение 14 дней. К 14 дню лечения улучшения состояния наблюдались у 54% пациентов группы цитиколина и у 29% группы плацебо [11]. Последующие работы показали похожие результаты в пользу цитиколина, в том числе касательно ускорения процесса восстановления мышечного тонуса, способности передвигаться, когнитивных функций. Мета-анализ исследований по назначению цитиколина в ранний период после ишемического инсульта показал, что введение этого препарата в первые 24 ч от развития симптомов острой ишемии головного мозга позволяет сократить период восстановления до 3 мес [12].

Эффективность перорального цитиколина при ишемическом инсульте была изучена в многоцентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 259 пациентов. Больные были разделены на 4 группы, получавшие 500, 1000, 2000 мг цитиколина в сутки внутрь или плацебо. Первая доза препарата назначалась в течение 24 ч от начала развития симптоматики инсульта. Лечение продолжалось 6 нед с последующим периодом наблюдения такой же продолжительности. Для оценки результатов лечения использовали индекс Бартеля и шкала NIHSS. В результате было продемонстрировано достоверное лучшее восстановление пациентов в группах цитиколина 500 и 2000 мг, хотя достоверных отличий между группой цитиколина 1000 мг и плацебо выявлено не было. Это можно объяснить неравномерностью распределения пациентов в группы по тяжести инсульта [13]. В других похожих исследованиях наблюдались аналогичные проблемы в распределении пациентов по группам, чего, конечно, невозможно полностью избежать при изучении неотложных состояний.

По результатам метаанализа 4 клинических исследований было установлено, что применение цитиколина ассоциируется с достоверным снижением летальности, степени утраты моторных функций и трудоспособности [14]. Этот же метаанализ показал плацебо-подобный спектр побочных реакций на фоне использования цитиколина.

Безопасность применения цитиколина при ишемическом инсульте была также показана в недавнем исследовании с участием более чем 4000 пациентов [15]. Препарат назначался перорально (500–4000 мг/сут) в течение первых 24 ч от момента появления симптомов инсульта (части пациентов первая доза назначалась спустя 24 ч от начала инсульта) курсом не менее 6 нед. Через 6 нед лечения наблюдалось улучшение по всем показателям исходов, таких как оценка по сокращенному варианту шкалы NIHSS, индексу Бартеля и модифицированной шкале Рэнкина ($p < 0,05$). Побочные эффекты были зарегистрированы у 31 пациента (0,73%) и представляли собой, в основном, головную боль и желудочно-кишечные расстройства.

Интересно, что увеличение числа циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) после острого ишемического инсульта ассоциировано с хорошим функциональным исходом, уменьшением роста зоны инфаркта и неврологическим улучшением [16]. В исследовании Т. Sobrino и соавт. [17] было изучено влияние цитиколина в остром периоде инсульта на концентрацию ЭПК в крови. Исходное их количество у пациентов обеих групп статистически не отличалось ($p = 0,819$). Однако у пациентов, получавших цитиколин и рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, прирост ЭПК был больше, чем у пациентов, получавших только цитиколин, или не получавших этот препарат вовсе ($35,4 \pm 15,9$, $8,4 \pm 8,1$ и $0,9 \pm 10,2$ CFU-EC; $p < 0,001$). Таким образом, назначение цитиколина и комбинированная терапия цитиколином и рекомбинантным тканевым активатором плазминогена при остром ишемическом инсульте приводит к повышению содержания ЭПК.

Эффективность и безопасность цитиколина при геморрагическом инсульте были изучены в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 38 пациентов [18]. Препарат назначался в дозе 1000 мг каждые 12 ч в течение 2 нед внутривенно или внутрь (если пациент мог глотать). В плане развития побочных реакций различий между груп-

пами цитиколина и плацебо выявлено не было. Эффективность препарата определялась через 3 мес согласно шкале Рэнкина. Улучшения по этой шкале наблюдались у 5 пациентов группы цитиколина и у 1 пациента группы плацебо. Позитивные результаты по оценке безопасности цитиколина при геморрагическом инсульте были получены в метаанализе H.J.Cho и соавт. [15].

Использование цитиколина при когнитивных нарушениях на фоне инсульта

Инсульт значительно повышает риск развития деменции у пожилых людей. Например, во Фрамингемском исследовании показано, что после перенесенного инсульта риск развития деменции удваивается [19]. Сосудистая деменция после инсульта развивается у 30% пациентов [20]. Цереброваскулярные поражения, в том числе «немые» лакунарные инсульты, часто наблюдаются у пожилых лиц с деменцией. В клинко-патологоанатомических исследованиях показано, что у большинства пациентов с деменцией в конце жизни развивается смешанная деменция, сочетающая цереброваскулярную болезнь и болезнь Альцгеймера [21].

В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что эффекты цитиколина могут быть обусловлены его воздействием на механизмы пластичности мозга и нейрорепарации. Лечение цитиколином приводит к ускорению функционального восстановления после экспериментального инсульта у животных. Потенциальным субстратом для улучшения функций может быть повышение ветвистости дендритов и плотности отростков по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор [22].

Эффективность цитиколина при постинсультной деменции показана в Кокрейновском обзоре 14 исследований с участием пожилых лиц с когнитивными нарушениями разной степени выраженности – от нарушений памяти до умеренных сосудистых когнитивных нарушений, сосудистой и сенильной деменции [23]. Продолжительность исследований составляла от 20 дней до 12 мес. Использовались различные схемы дозирования препарата, критерии включения и показатели исходов. Общие результаты продемонстрировали способность цитиколина достоверно улучшать память и воздействовать на поведенческие расстройства, но не на внимание. Было отмечено значительное улучшение когнитивных функций в целом по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Влияние цитиколина на когнитивные функции было отчетливо заметно на поведенческом уровне, и его можно было легко оценить клинически, независимо от использовавшихся шкал. Препарат хорошо переносился, суммарно в группах плацебо было выявлено больше побочных эффектов, чем в группах цитиколина [24].

Безопасность и эффективность цитиколина в отношении сохранения когнитивных функций после инсульта были показаны в недавнем исследовании G. Ortega и соавт. [25] с участием 347 пациентов с впервые развившимся ишемическим инсультом. Цитиколин назначался в дозе 2000 мг/сут в течение 6 нед всем пациентам, а затем они были рандомизированы на группу продолжения лечения цитиколином (по 1 г/сут) до 6 мес ($n=172$) или прекращения лечения ($n=175$). Через 6 мес у пациентов, не получавших цитиколин, зарегистрировали более значительные когнитивные нарушения в сфере внимания, исполнительной функции ($p=0,019$) и ориентации во времени ($p=0,042$). Был сделан вывод, что

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

NYCOMED

ferrer



Инновационный нейротектор с доказанной эффективностью

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

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по 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., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

Рег. номер: ЛСР 000089 от 31.12.10 для перорального раствора

ЛСР 002287/07 от 27.09.10 для инъекционных форм

ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентэ": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Тел: +7 (495) 933 5511 • факс: +7 (495) 502 1625

www.nycomed.ru; www.ceraxon.ru

лечение цитиколином в течение 6 мес после первые развившегося ишемического инсульта является безопасным и эффективным в отношении улучшения когнитивных функций. Используемый в исследовании режим дозирования цитиколина для восстановления когнитивных функций (2 г/сут в течение первых 6 нед после ишемического инсульта, затем в период 6 нед – 6 мес – 1 г/сут) можно считать оптимальным.

Заключение

Исходя из представленного обзора можно сделать вывод, что цитиколин является современным нейропротекторным препаратом, обладающим способностью восстанавливать функции нейронов после инсульта за счет стимулирования внутренних механизмов нейропластичности и нейрорепарации. Опираясь на Европейский опыт применения, цитиколин активно используют как при остром ишемическом инсульте, так и для восстановления когнитивных функций после него, что улучшает реабилитацию больных с данной патологией. Цераксон обладает хорошей переносимостью, что особенно важно при использовании препарата у пациентов с тяжелой неврологической патологией.

Литература

- Hurtado O., Lizaola I., Moro M. Neuroprotection and Recovery: Recent Data at the Bench on Citicoline. *Stroke*. 2011; 42: S33–S35.
- Donnan G.A., Fisher M., Macleod M. et al. *Stroke*. Lancet. 2008; 371:1612–1623.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврол. псих.* 2003; 8: 4–9.
- Lo E.H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med*. 2008; 14: 497–500.
- Secades J., Lorenzo J. Citicoline: Pharmacological and Clinical Review, 2006 Update *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006, 27: Suppl. B: 1–56.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005; 30: 15–23.
- D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDPcholine): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res*. 1995; 17: 281–284.
- Agut J., Coviella I.L., Wurtman R.J. Cytidine(5') diphosphocholine enhances the ability of haloperidol to increase dopamine metabolites in the striatum of the rat and to diminish stereotyped behavior induced by apomorphine. *Neuropharmacology*. 1984; 23: 1403–1406.
- Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта. *Врач*. 2007; 12: 25–28.
- Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R. et al. 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.
- Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 1988; 19: 211–216.
- Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002; 33: 2850–2857.
- Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology*. 1997; 49: 671–678.
- Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 2008; 5: 167–177.
- 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; 31: 171–176.
- Sobrinho T., Hurtado O., Moro M.A. et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*. 2007; 38: 2759–2764.
- Sobrinho T., Rodríguez-González R., Blanco M. et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2010; in press.
- Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21: 380–385.
- Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A. et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004; 35: 1264–1268.
- Leys D., Hénon H., Mackowiak-Cordoliani M.A. et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 752–759.
- Fotuhi M., Hachinski V., Whitehouse P.J. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5: 649–658.
- Hurtado O., Cárdenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007; 26: 105–111.
- Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD000269.
- Fioravanti M., Buckley A.E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2006; 1: 247–251.
- Ortega G., Jacas C., Quintana M. et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29: Suppl 2: 268.