

Нейропротективная терапия заболеваний нервной системы: возможности применения цитиколина

☞ И.Б. Сорокина, А.А. Гудкова, А.Б. Гехт

*Кафедра неврологии и нейрохирургии Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Изучение патогенеза наиболее распространенных заболеваний нервной системы (инсульта, деменции, черепно-мозговой травмы) выявило некоторые общие звенья патологических реакций. Поэтому обоснованным является применение комбинации лекарственных средств, воздействующих на основные этапы ишемического каскада и обладающих нейромедиаторным действием. Среди нейропротекторов одним из наиболее изученных препаратов является цитиколин, обладающий многочисленными фармакологическими эффектами.

Ключевые слова: нейропротективная терапия, инсульт, когнитивные расстройства, черепно-мозговая травма, цитиколин.

Оказание адекватной помощи больным с **нарушениями мозгового кровообращения** является актуальной проблемой в неврологии. К сожалению, наиболее успешный способ восстановления кровотока — тромболизис — имеет ограниченные показания, что связано с временными рамками развития локальной ишемии мозга. Другим направлением патогенетического лечения инсульта является применение **нейропротекторов**, с помощью которых можно предотвратить ишемию на клеточном и молекулярном уровнях. Применение нейропротекторов направлено на прерывание основных этапов ишемического каскада, что приводит к повышению выживаемости клеток в зоне пенумбры. Раннее назначение нейропротекторов позволяет уменьшить размеры очага инфаркта мозга, удлинить период “терапевтического окна”, защитить мозговую ткань от реперфузионного повреждения [1].

Выделяют первичную и вторичную нейропротекцию. Механизм **первичной нейропротекции** связан с прерыванием быстрых реакций глутаматно-кальциевого каскада и блокированием высвобождения свободных радикалов. Препараты для первичной нейропротекции эффективны с первых минут ишемии и на протяжении первых 3 дней инсульта. **Вторичная нейропротекция** направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии, иммунновоспалительного ответа и апоптоза. Она может проводиться спустя 3–6 ч после развития инсульта и должна продолжаться по меньшей мере 7 дней [2].

К числу главных внутриклеточных событий при ишемии относится образование свободных радикалов, что приводит к гибели клеток, опосредованной многими механизмами — пероксидным окислением липидов, окислением тиоловых групп и т.д. Повышение утилизации глюкозы, ослабление свободнорадикального и пероксидного окисления липидов также являются целями нейропротекции.

Контактная информация: Сорокина Ирина Борисовна, neurosor@rambler.ru

При ишемии снижается содержание фосфолипидов в ткани мозга вследствие ослабления их биосинтеза и усиления деградации фосфатидилхолина за счет активации фосфолипазы A_2 [3]. Усиленный катаболизм фосфолипидов рассматривается как один из ведущих нейрохимических механизмов при цереброваскулярной патологии [4]. Но, к сожалению, ни одно из лекарственных средств не способно непосредственно влиять на этот процесс.

Другой актуальной проблемой в неврологии является лечение **когнитивных нарушений**: как умеренных, так и достигших степени деменции (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и др.). Ведущим механизмом возрастных нарушений когнитивных функций принято считать снижение интенсивности синтеза, высвобождения и связывания ацетилхолина с холинергическими рецепторами. При физиологическом старении мозга снижается также и уровень фосфолипидов, что ухудшает функции мембран нервных клеток. Память и реализация высших психических функций напрямую зависят от нейрональной передачи импульсов, которые ухудшаются при повреждении мембран. Использование предшественника ацетилхолина (холина) в серии экспериментов на животных выявило его стимулирующее влияние на поведенческие реакции, процессы обучения и запоминания у животных [5].

Травматическое повреждение головного мозга имеет различные механизмы, состоящие из гибели клеток вследствие отека, нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, ишемии и сотрясения. Выделяют три основных патологических процесса при травме головного мозга:

- разрушение фосфолипидов в клеточной мембране, приводящее к снижению содержания фосфатидилхолина;
- выделение из поврежденных мембран свободных жирных кислот, что вызывает

отек из-за накопления метаболитов арахидоновой кислоты;

- снижение выделения ацетилхолина, вызывающее ослабление холинергической передачи.

Таким образом, при неврологических заболеваниях, которые служат главными причинами заболеваемости, инвалидизации и летальности, основными патогенетическими звеньями являются нарушение синтеза фосфолипидов клеточных мембран, развитие окислительного стресса с накоплением свободных радикалов, избыточная активация NMDA-рецепторов с последующим патологическим каскадом реакций и нарушением нейромедиаторного баланса. Поэтому применение препаратов, обладающих непосредственным или опосредованным влиянием на ведущие механизмы поражения, является наиболее перспективным.

Фармакологические эффекты цитиколина

Среди изучаемых нейропротекторов исследователи в 1990-е годы выделили экзогенный холин (цитидин-5'-дифосфохолин — цитиколин). Цитиколин является сложной органической молекулой, представляющей собой промежуточное звено биосинтеза фосфолипидов клеточной мембраны. Эндогенный синтез цитиколина — это ограниченный по скорости этап синтеза фосфатидилхолина (основного мембранного липида) из холина. Экзогенный холин экономит системные запасы холина и тормозит распад мембранных фосфолипидов.

Фармакологическое действие цитиколина выходит за рамки только фосфолипидного обмена. Цитиколин обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование Na^+ - K^+ -АТФазы. На основании многочисленных экспериментальных исследований было установлено, что

нейропротективный эффект цитиколина обусловлен:

- поддержанием уровней кардиолипина (ключевой компонент внутреннего слоя мембраны митохондрий) и сфингомиелина;
- поддержанием содержания арахидоновой кислоты в фосфатидилхолине и фосфатидилэтаноламине;
- частичным восстановлением уровня фосфатидилхолина;
- стимуляцией синтеза глутатиона и активности глутатионредуктазы;
- торможением перекисного окисления липидов.

Терапия цитиколином значительно снижала высокую активность фосфолипазы A_2 , возникающую при ишемии мозга в мембранных и митохондриальных фракциях. Доклинические исследования продемонстрировали, что цитиколин подавляет экспрессию белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии.

Цитиколин также является источником холина, который участвует в синтезе нейромедиаторов ацетилхолина и дофамина. Дофаминергические свойства цитиколина обусловлены стимуляцией тирозингидроксилазы — ключевого фермента биосинтеза дофамина [6]. Существенное повышение концентрации дофамина в стриатуме позволило предположить эффективность применения цитиколина для лечения болезни Паркинсона [7]. Кроме того, многие авторы рассматривают дефицит дофамина как ведущий нейромедиаторный механизм старения мозга [8].

Недавно выявлен новый эффект цитиколина — блокада активации выброса глутамата, вызванной ишемией, и предотвращение развития эксайтотоксичности [9]. Цитиколин также стимулирует обратный захват глутамата, т.е. обладает разносторонним действием, направленным на снижение активной синаптической концентрации данного медиатора. Выявленные эффекты ци-

тиколина в отношении глутаматной эксайтотоксичности приводят к уменьшению размеров очага ишемии в мозге и повышению уровня АТФ в коре и стриатуме [10].

Таким образом, эффекты цитиколина, выявленные в экспериментальных исследованиях, связаны с воздействием на основные этапы ишемического каскада. На модели эмболического инсульта у животных сравнивалась эффективность цитиколина, тромболизиса (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена) и их комбинаций (введение цитиколина до или после проведения тромболизиса) [11]. Введение цитиколина после тромболизиса значительно снижало смертность животных по сравнению с одной тромболитической терапией. Исследователи предположили, что введение тромболитика следует комбинировать с максимально ранним использованием нейропротективных препаратов для уменьшения выраженности реперфузионного повреждения.

Изучается влияние цитиколина на отложение β -амилоида — нейротоксического белка, который играет важную роль в развитии болезни Альцгеймера. Известно, что степень когнитивных расстройств прямо пропорциональна накоплению β -амилоида. В экспериментах цитиколин влиял на дегенерацию нейронов в гиппокампе крыс, вызванную инъекцией β -амилоидного белка. Холин в сочетании с цитидином стимулировал секрецию мозговыми клетками крыс нормального нейротрофного амилоидного белка-предшественника. Это позволяет предположить, что цитиколин может стимулировать регенерацию нейронов у пациентов с болезнью Альцгеймера, но для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение клинических исследований.

В одном из экспериментов цитиколин вводился старым крысам с ослабленными когнитивными и двигательными функциями. При помощи специальных тестов было показано, что цитиколин улучшает

способность к запоминанию и обучению. Также цитиколин улучшал когнитивную функцию у крыс, которым вводился скополамин, что подтверждает холинергическое действие препарата.

В целом на основании многочисленных доклинических исследований можно сделать вывод, что нейропротекторный эффект цитиколина определяется сочетанием его нейромедиаторных и нейрометаболических свойств.

Результаты клинических исследований

К настоящему времени эффективность применения цитиколина в лечении различных неврологических заболеваний подтверждена в ряде клинических многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Эффективность и безопасность препарата изучались более чем у 11 000 человек.

Самый большой опыт применения цитиколина накоплен при острых и хронических **нарушениях мозгового кровообращения**. С 1980 по 2007 г. было проведено 14 клинических исследований применения цитиколина при инсульте (в Европе, Японии и США). Кокрейновской группой был проведен анализ результатов контролируемых клинических исследований для оценки риска и выгоды применения предшественников холина при инсульте. Согласно обобщенным данным многих исследований использование предшественников холина сопровождалось уменьшением суммарного показателя летальности и частоты инвалидизации при долгосрочном наблюдении на 10–12%. Пероральное применение цитиколина в первые 24 ч после развития инсульта (средней тяжести или тяжелого) увеличивает вероятность полного восстановления больных через 3 мес. При объединении результатов исследований, оценивавших изменение размеров очага инсульта на фоне приема цитиколина,

уменьшение объема очага наблюдалось у 62,1% больных, получавших цитиколин, и у 53,2% больных, получавших плацебо [11].

Имеются подтверждения того факта, что цитиколин оказывает краткосрочное и среднесрочное положительное влияние на когнитивные расстройства у пожилых больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Цитиколин обеспечивает умеренное, но стабильное улучшение памяти и поведения у этих больных. Однако эти данные ограничены относительно коротким сроком наблюдения в контролируемых клинических исследованиях, большинство из которых продолжалось не больше 3 мес (Кокрейновская база данных систематических обзоров, 2005 г.).

В целом анализ данных подтвердил первичную эффективность применения цитиколина у пациентов с острыми и хроническими формами нарушений мозгового кровообращения. Следует отметить, что цитиколин способен потенцировать эффекты других лекарственных средств, применяемых при cerebrovasкулярной патологии, — тромболитиков, антиагрегантов и нейротрофинов [4, 12]. Некоторые авторы полагают, что цитиколин может быть препаратом первого выбора для проведения нейропротективной терапии при инсульте [12, 13]. Однако с учетом сложного патогенеза инсульта наиболее целесообразным остается комплексный подход, когда применяется комбинация лекарственных средств, воздействующих на основные звенья патологических реакций [14].

В 1989 г. проведено первое исследование, направленное на оценку эффективности цитиколина **при когнитивных расстройствах у пожилых людей** [15]. Цитиколин применяли в течение 6 нед в дозе 1000 мг/сут у 84 пожилых больных с легкой и выраженной деменцией. Достоверное улучшение по когнитивным тестам обнаружено было только по эффективности овладения, что исследователи объяснили дофаминергическим эффектом препарата. Позднее проводилось

исследование влияния цитиколина на объем вербальной памяти у пациентов с деменцией. Первые 3 мес пациенты принимали препарат перорально в дозе 1000 мг/сут, далее по 2000 мг/сут на протяжении последующих 3 мес. Наиболее значимые темпы нарастания вербальной памяти были отмечены при приеме цитиколина в дозе 2000 мг/сут [16].

У 20 пациентов с **болезнью Альцгеймера** изучалась эффективность перорального приема цитиколина в дозе 1000 мг/сут на протяжении 1 мес. Несмотря на краткосрочное наблюдение, было обнаружено достоверное умеренное улучшение показателей ориентации в пространстве и времени у пациентов, принимавших цитиколлин [17].

Эффективность приема цитиколина исследовали у 30 пациентов с **сосудистой деменцией** в течение 12 нед (доза препарата составляла 1000 мг/сут) [18]. Отмечалась тенденция к превосходству цитиколина над плацебо, близкая к достоверной. В данном исследовании изучался также уровень кровотока в головном мозге в обеих группах. У пациентов основной группы выявлены признаки улучшения кровотока в отличие от группы плацебо, хотя прямым вазодилатационным эффектом цитиколлин не обладает.

Цитиколлин восстанавливал кровоток в пораженных областях и при **травме головного мозга** (прием 1000 мг/сут на протяжении 1 мес) [19]. На фоне приема цитиколина отмечено улучшение когнитивных функций и уменьшение частоты головных болей, головокружения и шума в ушах после травматического повреждения мозга [20]. Эффективность цитиколина (1000 мг/сут) при добавлении к стандартной терапии травмы мозга исследовалась у 216 пациентов [21]. В основной группе достоверно и значимо улучшался когнитивный статус пациентов и быстрее регрессировали двигательные нарушения.

С учетом возможной способности цитиколина улучшать дофаминергическую пере-

дачу проводились исследования препарата у пациентов с **болезнью Паркинсона**, принимающих леводопу. При назначении цитиколина в дозе 500 мг внутримышечно отмечалось уменьшение выраженности брадикинезии и ригидности, тогда как влияния на тремор не отмечено [22]. Другие исследователи отмечали, что комбинированная терапия леводопой и цитиколлином позволяет снизить дозу леводопы и уменьшить нежелательные эффекты базисной терапии [23].

Цитиколлин, будучи компонентом естественных метаболических процессов в организме, отличается очень хорошей переносимостью и **безопасностью**. Частота побочных эффектов не превышает 5%, причем большая часть их носит преходящий и умеренный характер. В связи с этим цитиколлин можно рекомендовать для длительного применения в клинической практике [24]. На фоне приема цитиколина не зарегистрировано системных холинергических реакций даже при назначении в больших дозах и на длительный срок [25].

Заключение

Принимая во внимание существующие в настоящее время представления о патогенезе основных заболеваний нервной системы, данные многочисленных экспериментальных и продолжающихся клинических исследований, можно сказать, что цитиколлин является нейропротектором с хорошей доказательной базой для лечения состояний, сопровождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дегенеративного характера.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
2. Скворцова В.И., Боцина А. Нейропротективная терапия цитиколлином в остром периоде церебрального инсульта // Врач. 2007. № 12. С. 25–28.
3. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Larsen E.C. et al. CDP-choline significantly restores phos-

- phatidylcholine levels by differentially affecting Phospholipase A₂ and CTP: phosphocholine cytidyltransferase after Stroke // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 10. P. 6718–6725.
4. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // *Stroke.* 1999. V. 30. P. 1464–1471.
5. Petkov V.D., Kehayov R.A., Mosharraf A.H. et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits // *Arzneimittelforschung.* 1993. V. 43. P. 822–828.
6. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Activation of soluble striatal tyrosine hydroxylase in the rat brain after CDP-choline administration // *Biochem. Pharmacol.* 1981. V. 30. P. 539–541.
7. Дамулин И.В. Болезнь Паркинсона и деменция: патогенетические и терапевтические аспекты. М., 2006.
8. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб., 2003.
9. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // *J. Mol. Neurosci.* 2003. V. 20. P. 53–60.
10. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on cholinecontaining phospholipids // *J. Neural. Transm.* 2000. V. 107. P. 1027–1063.
11. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // *J. Neurol. Sci.* 2006. V. 247. P. 121–129.
12. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral hemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre pilot study // *Cerebrovasc. Dis.* 2006. V. 21. № 5–6. P. 380–385.
13. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature // *Alternative Med. Rev.* 2004. V. 9. P. 17–31.
14. Acosta J., Nombela M., Palao A. et al. Multicentre trial: treatment of Parkinson's disease with CDP-choline (citicoline) // *New Trends in Clinical Neuropharmacology: Calcium antagonists. Acute Neurology, Headache and Movement Disorders.* L.: John Libbey & Co., 1988. P. 289–296.
15. Agnoli A., Bruno G., Fioravanti M. et al. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline // *Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging* / Ed. by R.J. Wurtman, S. Corkin, J.H. Growden. Boston: Birkhauser, 1989. P. 649–654.
16. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Citicoline improves verbal memory in aging // *Arch. Neurol.* 1996. V. 53. P. 441–448.
17. Caamaco J., Gómez M.J., Franco A., Cacabelos R. Effects of CDP-choline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1994. V. 16. № 3. P. 211–218.
18. Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano 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. V. 21. P. 535–540.
19. Leon-Carrion J., Dominguez-Roldan J.M., Murillo-Cabezas F. et al. The role of citicoline in neuropsychological training after traumatic brain injury // *NeuroRehabilitation.* 2000. V. 14. P. 33–40.
20. Levin H.S. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline // *J. Neurol. Sci.* 1991. V. 103. P. S39–S42.
21. Maldonado V.C., Perez J.B., Escario J.A. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // *J. Neurol. Sci.* 1991. V. 103. P. S15–S18.
22. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // *Neuropsychobiology.* 1982. V. 8. P. 289–296.
23. Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // *Clin. Ther.* 1990. V. 12. P. 489–495.
24. Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Ann. Neurol.* 2000. V. 48. P. 713–722.
25. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // *Arzneimittelforschung.* 1983. V. 33. P. 1073–1080.

Neuroprotective Therapy of Nervous System Diseases: Possibilities of Citicoline Use

I.B. Sorokina, A.A. Gudkova, and A.B. Geht

Studying pathogenesis of the most wide-spread diseases of nervous system (stroke, dementia, craniocerebral trauma) has revealed some general links of pathological reactions. Therefore application of a combination of the medical products influencing the basic stages of the ischemic cascade and having neuromediator action is well-founded. Among neuroprotectors to one of the most studied preparations is citicoline, having numerous pharmacological effects.

Key words: neuroprotective therapy, stroke, cognitive frustration, craniocerebral trauma, citicoline.

Книги Издательского холдинга “Атмосфера”



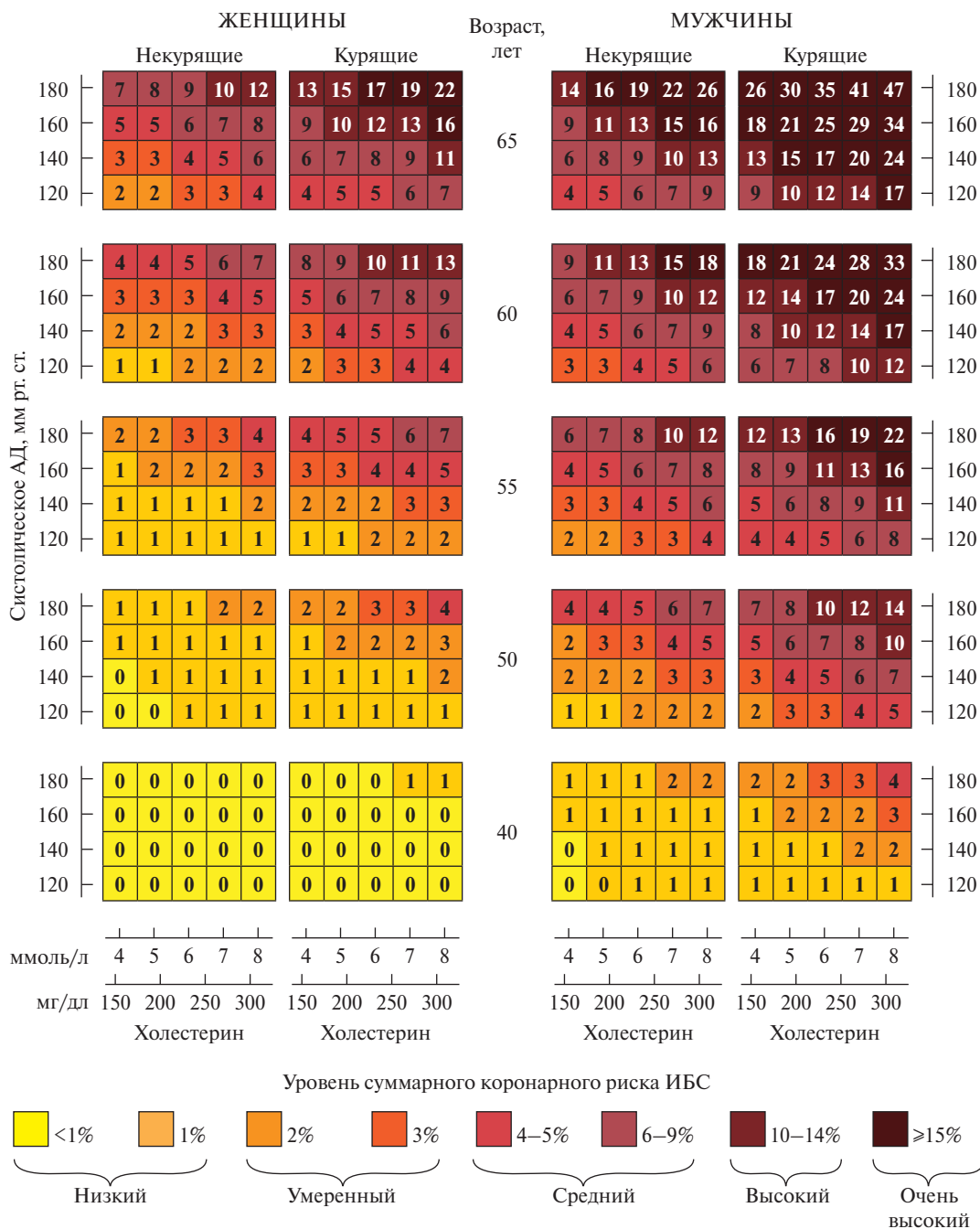
Хронические заболевания желчевыводящих путей (автор Р.А. Иванченкова)

В монографии изложено современное состояние проблемы желчеобразования и желчевыделения. Показана роль нарушений процессов желчеобразования и желчевыделения в развитии хронических заболеваний желчного пузыря. Описаны основные механизмы формирования хронического холецистита, желчнокаменной болезни, продемонстрирована определяющая роль липидов крови при формировании желчи. Рассмотрен патогенез такого малоизвестного, но широко распространенного заболевания, как холестероз желчного пузыря. В контексте современной клинической практики обсуждается так называемый постхолецистэктомический синдром. Особое внимание уделено патофизиологии симптомов и синдромов, патогномоничности биохимических показателей. Приведены дифференциально-диагностические таблицы, изложены новые подходы в лечении желчнокаменной болезни, холестероза желчного пузыря, представлены схемы лечения и обследования больных.

При изложении материала автор использовал в основном результаты собственных исследований, проводившихся в клинике пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова на протяжении многих лет. 416 с., ил.

Для клиницистов-гастроэнтерологов, врачей широкого профиля, слушателей ФПК, студентов медицинских вузов.

**Информацию по вопросам приобретения книг можно получить
на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.**



Шкала SCORE для оценки риска летального исхода в ближайшие 10 лет от ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий у лиц без клинических проявлений перечисленных заболеваний.