

Цитиколин в лечении цереброваскулярных заболеваний

*В. А. Парфенов, доктор медицинских наук, профессор
ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

Лечение цереброваскулярных заболеваний представляет одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии, что связано с их широкой распространенностью, высокой частотой смертности и инвалидности при инсульте. В России ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, среди которых ишемический инсульт составляет около 70–80%, кровоизлияние в мозг — 15–20%, субарахноидальное кровоизлияние — 3–5%.

В течение длительного времени изучается эффективность нейропротекторной терапии в остром периоде инсульта. Обнаруженные при ишемическом поражении головного мозга изменения в виде активации возбуждающих аминокислот, выхода кальция во внеклеточное пространство, активации внутриклеточных протеаз, повреждающего действия свободных радикалов, воспалительного ответа, повреждения клеточных мембран, апоптоза дают основание для изучения в остром периоде инсульта лекарственных средств, уменьшающих степень повреждения вещества головного мозга и оказывающих тем самым нейропротекторное действие [1].

В остром периоде инсульта, а также при хронических цереброваскулярных заболеваниях в России широко используются с целью нейропротекции различные лекарственные средства, однако эффективность ни одного из них не доказана на основе результатов крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Поэтому несомненный интерес представляют данные об использовании цитиколина — лекарственного средства, которое активно изучается при различных формах цереброваскулярных заболеваний в странах Западной Европы, США и Японии в течение последних 30 лет и в настоящее время разрешено для применения и в нашей стране.

Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) является соединением, присутствующим во всех клетках человеческого организма. ЦДФ-холин участвует в синтезе фосфатидилхолина — основного мозгового фосфолипида. Цитиколин уменьшает потерю фосфатидилхолина, распадающегося при ишемии головного мозга до жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов. Холин, входящий в состав цитиколина, служит основой для образования ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге во многом обуславливает развитие нарушений памяти и других когнитивных функций.

Цитиколин при приеме внутрь хорошо всасывается, его содержание в плазме крови после перорального приема имеет два пика: первый — через 1 ч после приема, второй — через 24 ч. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и служат основой для образования цитиколина в веществе головного мозга. Цитиколин выделяется из организма с мочой и при дыхании.

В клинических исследованиях у пациентов с различными заболеваниями нервной системы и добровольцев отмечена безопасность лечения цитиколином. Анализ побочных эффектов на фоне терапии цитиколином у 2817 пожилых больных (60–80 лет) показал, что побочные эффекты встречаются сравнительно редко, протекают легко и обычно не требуют отмены лечения [13]. Среди указанных больных зарегистрирован 151 случай проявления побочных эффектов (около 5%): наиболее частыми были периодические боли в желудке или диарея (102

случая), реже наблюдались артериальная гипотензия, брадикардия или тахикардия (16 случаев).

Экспериментальные исследования.

При развитии ишемии головного мозга возникает снижение уровня аденозинтрифосфата, что приводит к утечке ионов через клеточные мембраны, деполяризации мембран, высвобождению глутамата и других возбуждающих аминокислот, приводящих к гибели нейронов по механизмам апоптоза и некроза. В экспериментальных исследованиях показано снижение активности участвующих в апоптозе нейронов каспаз и прокспаз при введении цитиколина. Цитиколин уменьшает потерю фосфолипидов, снижает образование полиненасыщенных жирных кислот, замедляет процессы перекисного окисления липидов [9].

В экспериментальной модели инсульта у крыс изучалось влияние различных доз цитиколина (100 и 500 мг/кг) в сравнении с плацебо [15] в течение 6 суток. В группе крыс, получавших большие дозы цитиколина, отмечено уменьшение объема инфаркта, а также уменьшение степени отека головного мозга.

В другом экспериментальном исследовании отмечено улучшение функционального восстановления при длительном (28 суток) использовании цитиколина после развития инсульта [12].

Показано положительное влияние цитиколина при его использовании в качестве дополнения к тромболитису в экспериментальной модели эмболического инсульта [4]: размер инфаркта головного мозга был достоверно меньше, а функциональное восстановление было лучше в группах крыс, принимавших как тромболитик, так и цитиколин в больших дозах (без тромболитика).

В экспериментальной модели эмболического инсульта сравнивалась эффективность цитиколина, назначаемого до или после введения тромболитика (тканевого активатора плазминогена) [2]. Экспериментальные животные были разделены на пять групп: 1) контрольная; 2) с применением тромболитика в дозе 5 мг/кг через 30 мин после развития инсульта; 3) с применением цитиколина по 250 мг/кг через 10 мин, 24 ч и 48 ч после развития инсульта; 4) с применением комбинации тромболитика с цитиколином, вводимым до тромболитика; 5) комбинация тромболитика с цитиколином, вводимым через 10 мин после тромболитика. В группе экспериментальных животных, которые получили комбинацию тромболитика с цитиколином, вводимым после тромболитика, установлено снижение частоты смертельных исходов и объема инфаркта головного мозга в сравнении с контрольной группой. При введении цитиколина до тромболитика не отмечено преимуществ перед применением только тромболитика. Авторы связывают эффективность цитиколина, введенного после тромболитика, с обеспечением защиты вещества головного мозга от повреждения, возникающего при реперфузии вследствие тромболитика.

Положительный результат получен и при использовании цитиколина в качестве дополнения к другому тромболитику — урокиназе [17].

В экспериментальных исследованиях показано, что цитиколин уменьшает расстройства памяти и поведения животных [14].

Ишемический инсульт.

Цитиколин последние 30 лет активно изучается в качестве нейропротектора. Несколько плацебо-контролируемых исследований в Западной Европе и Японии показали улучшение восстановления неврологических функций у больных, принимающих цитиколин в остром периоде ишемического инсульта. Отмечено и положительное влияние цитиколина на память и другие когнитивные функции у больных ишемическим инсультом. В исследованиях с использованием повторных магнитно-резонансных томограмм головного мозга показано уменьшение объема повреждения головного мозга на фоне приема цитиколина.

В одном из многоцентровых плацебо-контролируемых исследований (Япония) изучалась эффективность цитиколина в дозе 1000 мг/сут. в течение 14 дней заболевания [18]. 272 больных со средним или тяжелым ишемическим инсультом методом рандомизации были разделены на две группы: 133 пациента получали цитиколин, 139 — плацебо. Результаты исследования показали положительное влияние цитиколина на уровень сознания у больных с тяжелым инсультом. На 14-й день заболевания существенное улучшение состояния отмечено у 54% больных, которых лечили цитиколином, и только у 29% в группе применения плацебо, что свидетельствует о положительном влиянии цитиколина, назначаемого в первые сутки ишемического инсульта, на восстановление неврологических функций.

Наиболее крупные многоцентровые плацебо-контролируемые двойные слепые исследования эффективности цитиколина при ишемическом инсульте были проведены в США [6–8].

В одном из них сравнивалась эффективность различных доз цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут) и плацебо у 259 больных ишемическим инсультом [6]. Все больные (65 человек в каждой из групп применения цитиколина и 64 — в группе принимавших плацебо) получали цитиколин или плацебо с первых суток заболевания. Лечение продолжалось в течение 6 недель с последующим наблюдением в течение еще 6 недель. Эффективность терапии оценивали по выраженности неврологического дефицита по Американской шкале тяжести инсульта, степень инвалидности — по индексу Бартела и шкале Рэнкина, когнитивные функции — по краткой шкале оценки психического статуса. По всем критериям на 12-й неделе от начала развития инсульта отмечено улучшение в группе больных, принимавших цитиколин, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо. Значительная степень восстановления неврологических функций (90 баллов и более по индексу Бартела) через 12 недель от начала развития инсульта (первичная цель исследования) достоверно чаще отмечалась в группе больных, принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг/сут., в сравнении с группой лиц, получавших плацебо. На основании полученных результатов авторы исследования рекомендовали дозу 500 мг цитиколина в сутки в течение 6 недель, начиная с первых суток развития ишемического инсульта.

В следующем исследовании сравнивалась эффективность цитиколина, принимаемого внутрь в дозе 500 мг/сут., и плацебо у 394 больных ишемическим инсультом [7]. В исследование включались пациенты с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, у которых степень неврологического дефицита составляла 5 и более баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта. В целом не отмечено достоверного улучшения восстановления (по индексу Бартела и Американской шкале оценки тяжести инсульта) у больных, принимавших цитиколин в течение 6 недель, в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо, через 12 недель от начала развития инсульта. В определенной степени это могло быть обусловлено тем,

что в группе применения плацебо оказались больные с исходно более легкой степенью инсульта (8 и менее баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта имели 22% больных в группе лечения и 34% больных в группе применения плацебо). Анализ эффективности лечения у больных, имеющих исходно значительную степень неврологического дефицита (8 и более баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта), показал, что очень хорошее восстановление (95 баллов и более по индексу Бартела) чаще встречалось в группе больных, получавших цитиколин (33%), чем в группе применения плацебо ($p = 0,05$). Авторы делают вывод: цитиколин эффективен у больных с умеренной и значительной степенью неврологического дефицита (8 баллов и более по Американской шкале оценки тяжести инсульта).

В еще одном исследовании оценивалась эффективность цитиколина в дозе 2000 мг/сут (перорально в два приема) у 899 больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии [8]. Лечение начиналось в первые сутки развития инсульта, продолжаясь в течение 6 недель с последующим наблюдением в течение еще 6 недель. В исследование включались больные, имеющие не менее 8 баллов по Американской шкале тяжести инсульта. Конечной точкой исследования было значительное восстановление неврологических функций (на 7 баллов и более по Американской шкале оценки тяжести инсульта) через 12 недель с момента развития инсульта. В конце лечения значительная степень восстановления установлена у 52% больных, которых лечили цитиколином, и у 51% больных в группе применения плацебо (различия недостоверны). Однако очень хорошее восстановление (инвалидность по шкале Рэнкина 0–1 балл) достоверно чаще отмечалось в группе больных, принимавших цитиколин (26%), чем в группе больных, получавших плацебо (20% случаев, $p = 0,025$).

Был проведен анализ эффективности перорального применения цитиколина на основе результатов нескольких плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивались различные дозы цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут) при ишемическом инсульте [10]. В анализ было включено 789 больных, получавших цитиколин, и 583 больных, получавших плацебо, исходно имевших инсульт средней или тяжелой степени выраженности (8 и более баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта). Значительное восстановление (степень инвалидности по шкале Рэнкина 1 балл или менее, степень инвалидности по шкале Бартела 95 баллов и более, регресс неврологических расстройств на 8 баллов и более по Американской шкале оценки тяжести инсульта) имело место у 25,2% больных, получавших цитиколин, и достоверно реже ($p = 0,003$) — у 20,2% больных — в группе применения плацебо. Наиболее часто (27,9%) значительное восстановление наблюдалось у больных, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут. Безопасность перорального применения цитиколина не отличалась от плацебо. Авторы анализа делают вывод, что пероральное применение цитиколина повышает вероятность значительного восстановления через 3 месяца с момента развития ишемического инсульта средней или тяжелой степени выраженности.

Положительное влияние цитиколин оказывает при расстройствах памяти и поведения у пожилых пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Это заключение сделано на основе анализа результатов 14 исследований, в которых оценивалось влияние цитиколина на когнитивные функции у пожилых больных, имеющих расстройство памяти вследствие хронических цереброваскулярных заболеваний, умеренное когнитивное расстройство или деменцию сосудистого генеза [11]. В этих исследованиях лечение

продолжалось от 20 дней до 12 месяцев (в семи исследованиях — от 20 до 30 дней, в одном — до 6 недель, в четырех — от 2 до 3 мес., в одном — более 3 месяцев и еще в одном — до 12 месяцев). Отмечена хорошая переносимость цитиколина у пожилых больных, имеющих когнитивные расстройства.

Кровоизлияние в головной мозг.

При кровоизлиянии в головной мозг возникает дополнительная ишемия в области прилежащих к гематоме тканей, что определяет возможность использования нейропротекторов в остром периоде инсульта. В экспериментальных моделях внутримозгового кровоизлияния показано уменьшение отека головного мозга и объема зоны ишемии вокруг гематомы при использовании цитиколина [4].

В недавно проведенном в четырех университетских центрах Испании исследовании отмечен положительный эффект цитиколина у больных с кровоизлиянием в головной мозг [16]. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 38 больных в возрасте 40–85 лет, которые были госпитализированы в течение 6 ч после развития первичного кровоизлияния в полушарие головного мозга в области над мозжечковым наметом. Во всех случаях диагноз был подтвержден компьютерной или магнитно-резонансной томографией. У всех больных тяжесть инсульта превышала 8 баллов по шкале комы Глазго, а тяжесть неврологического дефицита была более 7 баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта. Больные в течение 2 недель получали плацебо или цитиколин (1 г каждые 12 ч перорально, если больной мог самостоятельно глотать, или внутривенно). Эффективность определяли по степени инвалидности больных, оцениваемой через 3 месяца по модифицированной шкале Рэнкина. Среди больных, получавших цитиколин, через 3 месяца 5 пациентов не нуждались в посторонней помощи (степень инвалидности по шкале Рэнкина менее 2 баллов), в то время как среди больных, получавших плацебо, — только один. Частота серьезных нежелательных явлений в двух группах больных была одинакова (у 4 больных в каждой группе). Полученные данные указывают на эффективность и безопасность применения цитиколина при кровоизлиянии в головной мозг, но требуют подтверждения в более крупном многоцентровом исследовании.

У пожилых пациентов, перенесших кровоизлияние в мозг и имеющих расстройства памяти, отмечено, что применение цитиколина в дозе 500 и 1000 мг/сут., а также в комбинации с нимодипином (90 мг/сут.), улучшает способность к запоминанию слов и предметов при их кратковременной (в течение 2 сек) демонстрации [3].

Таким образом, цитиколин представляет собой лекарственное средство, которое зарегистрировано в нашей стране в качестве нейропротектора для лечения острой стадии инсульта (церебрального инфаркта, или кровоизлияния в мозг). Цитиколин прошел тщательное изучение в экспериментальных и крупных многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях, проведенных в Западной Европе, Японии и США. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что цитиколин уменьшает размеры церебрального инфаркта и увеличивает степень функционального восстановления. В нескольких клинических исследованиях показана эффективность цитиколина, применяемого внутривенно или перорально, начиная с первых суток развития ишемического инсульта или кровоизлияния в мозг, в отношении восстановления неврологических функций. В экспериментальных исследованиях показано: применение цитиколина после тромболизиса повышает

эффективность лечения, что требует подтверждения в клинических многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях. Важно отметить, что имеются данные об эффективности цитиколина при расстройствах памяти и поведения у пожилых больных, страдающих хроническими цереброваскулярными заболеваниями и расстройствами памяти и поведения. Большое значение для клинической практики имеет убедительно доказанная безопасность применения цитиколина как при острых, так и при хронических формах цереброваскулярных заболеваний.

Литература

1. Adams H. P., del Zoppo Jr. G., Alberts M. J. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // *Stroke*. 2007; 38: 1655-1711.
2. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M., Roda J. M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // *J. Neurol. Sci*. 2006; 247: 121-129.
3. Alvarez X. A., Laredo M., Corzo D. et al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*. 1997; 19: 201-210.
4. Andersen M., Overgaard K., Meden P. Et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // *Stroke*. 1999; 30: 1464-1471.
5. Aronowski J., Strong R., Grotta J. C. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome // *Neurol. Res*. 1996; 18: 570-574.
6. 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.
7. Clark W. M., Williams B. J., Selzer K. A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. 1999; 30: 2592-2597.
8. Clark W. M., Wechsler L. R. Sabounjian L. A., Schwiderski U. E.; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*. 2001; 57: 1595-1602.
9. Conant R., Schauss A. G. Therapeutic Applications of Citicoline for Stroke and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Review of the Literature // *Altern Med. Rev*. 2004; 9: 17-31.
10. 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.

11. 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(2): CD000269.
12. Hurtado O., Cardenas 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.
13. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // *Arzneimittelforschung.* 1983; 33: 1073-1080.
14. Petkov V. D., Kehayov R. A., Mosharrof A. H. et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits // *Arzneimittelforschung.* 1993; 43: 822-828.
15. Schabitz W. R., Weber J., Takano K. et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia // *J. Neurol. Sci.* 1996; 138: 21-25.
16. Secades J. J., Alvarez-Sab?n 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.
17. Shuaib A., Yang Y., Li Q. Evaluating the efficacy of citicoline in embolic ischemic stroke in rats: neuroprotective effects when used alone or in combination with urokinase // *Exp. Neurol.* 2000; 161: 733-739.
18. 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.