

НЕЙРОКСОН®: 10 років

ефективного застосування в клінічній практиці

Останніми роками ми спостерігаємо невпинне зростання середньої тривалості життя населення планети, що є свідченням турботливого ставлення людей до свого здоров'я, покращення доступності та якості медичного обслуговування. Зворотний бік медалі – різке зростання поширеності гострих та хронічних захворювань нервової системи (деменція, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, інсульт, депресія тощо), які часто супроводжуються погіршенням якості життя, втратою здатності до самообслуговування, а також суттєвим зниженням когнітивної функції. Проблема поглибилася через пандемію COVID-19, оскільки це захворювання зумовлює розвиток широкого спектра тривалих неврологічних ускладнень. Така ситуація потребує широкого призначення (як з лікувальною, так і з профілактичною метою) лікарських засобів з універсальною нейропротекторною дією, до яких належить Нейроксон® (цитиколін). За свою 10-річну історію існування на фармацевтичному ринку препарат продемонстрував високу ефективність та завоював довіру лікарів і пацієнтів. Розглянемо детальніше сучасний спектр показань до клінічного застосування лікарського засобу Нейроксон® та актуальну доказову базу його ефективності.

Ушкодження нейрональних мембран і зниження пулу фосфоліпідів відіграють провідну роль у розвитку різних патологічних станів, зокрема набряку головного мозку (ГМ), нейродегенерації та когнітивних порушень. Цитиколін, що входить до складу препарату Нейроксон®, є природним попередником фосфоліпідів (насамперед фосфатидилхоліну) в мембранах нейронів, а також джерелом холіну в біосинтезі ацетилхоліну.

Цитиколін здатен активувати метаболізм у мозковій тканині, сприяє підвищенню рівня норадреналіну та дофаміну в центральній нервовій системі, впливаючи на метаболізм мозку й модуляцію нейротрансмітерів, що спричиняє зменшення симптомів депресії (Roohi-Azizi et al., 2017). Нещодавно з'ясовано ще одну важливу функцію цитиколіну – підвищення експресії білка – сиртуїну-1 (SIRT1, silent information

regulator, мовчазний регулятор інформації), котрий має нейропротекторну дію. Також цитиколін залучений до нейрональних процесів; він поліпшує роботу мозку, пам'ять та зменшує когнітивний дефіцит (Garegi et al., 2015; Ottobelli et al., 2017).

Через унікальне поєднання нейромедіаторних, нейрометаболических та нейрорепаративних ефектів цитиколін показаний до застосування в разі широкого спектра гострих і хронічних захворювань нервової системи.

Інсульт

За церебральної ішемії цитиколін перешкоджає утворенню вільних радикалів, відновлює активність мітохондріальної АТФази, мембранної Na⁺/K⁺АТФази, інгібує активацію фосфоліпази А2, прискорює зменшення церебрального набряку. Водночас спостерігається послаблення глутаматної токсичності, окисного стресу, апоптозу та дисфункції гематоенцефалічного бар'єра (Davalos A., Secades J.). У хворих, які перенесли гострий інсульт на тлі терапії цитиколіном, спостерігається значне поліпшення здатності до концентрації уваги та орієнтації у часі. Крім того, прийом препарату протягом 12 міс сприяє покращенню оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна, що свідчить про зменшення ступеня інвалідизації та потреби пацієнта в сторонній допомозі (Alvarez-Sabin J., 2013).

Метааналіз клінічних досліджень, проведений А. Davalos і співавт., продемонстрував, що пероральний прийом цитиколіну протягом перших 24 год із моменту появи симптомів середньотяжкого та тяжкого інсульту підвищує імовірність повного відновлення через 3 міс. Окрім того, доведено, що цитиколін зменшує об'єм вогнища ішемічного ураження ГМ. Препарат виявився найефективнішим і за менш тяжкого інсульту в пацієнтів похилого віку, які не отримували рекомбінантного тканинного активатора плазміногена.

Отже, застосування препарату Нейроксон® у пацієнтів із гострими порушеннями мозкового кровообігу є повністю виправданим із позиції вторинної нейропротекції. Препарат слід призначати одразу після встановлення діагнозу, особливо якщо хворому не проводиться ревазуляційна терапія. Тривале застосування лікарського засобу Нейроксон® дозволяє покращити якість життя пацієнтів у віддаленому періоді після ішемічного інсульту.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ)

Одними з основних механізмів патогенезу ЧМТ є накопичення арахідонової кислоти та вазоактивних метаболітів, активація вільнорадикального окислення й ушкодження нейрональних мембран. Цитиколін стабілізує клітинні мембрани, інгібує процеси перекисного окиснення мембранних ліпідів, активує роботу іонних насосів та знижує вираженість набряку мозку, що особливо важливо в лікуванні наслідків ЧМТ (Secades J.J., 2002; Hurtado O., 2005).

За результатами систематичного огляду опублікованих досліджень із застосуванням цитиколіну в гострій фазі ЧМТ (загалом залучено 2706 пацієнтів; цитиколін застосовували по 250-6000 мг/добу тривалістю курсу від 7 до 90 днів), відношення шансів до таких клінічних результатів, як незалежність від сторонньої допомоги й оцінка за шкалою коми Глазго склало 1,815 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,302 до 2,530) на користь цитиколіну (Secades J.J., 2014).



Міжнародне непатентоване найменування: citicoline®

Показання*: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання*:** підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції*:** побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової систем: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм:** у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньочерепного введення 30 краплів/хв. **Особливості застосування для пероральних форм:** пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксibenzoat і пропілпарагідроксibenzoat, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу). **Виробники*:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139) — Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) — Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artesium.ua

Ближче до людей



У рамках проєкту з оптимізації раннього надання допомоги пацієнтам із ЧМТ у 14 австрійських клініках нейротравми було проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 67 пацієнтів Wiener Neustadt Hospital, яким призначали цитиколін, а також 67 хворих зі схожими характеристиками, котрі не отримували нейропротекторної терапії. Аналіз продемонстрував достовірне зниження смертності у відділенні інтенсивної терапії (5 проти 24%; $p < 0,01$), загальної госпітальної смертності (9 проти 24%; $p = 0,035$), 6-місячної смертності (13 проти 28%; $p = 0,031$) у групі хворих, у комплексному лікуванні котрих застосовували цитиколін. Незважаючи на обмеження, властиві ретроспективному підгруповому аналізу, це дослідження демонструє можливу кореляцію між раннім і послідовним застосуванням цитиколіну та позитивними результатами в пацієнтів із ЧМТ (Trimmel H. et al., 2018).

Судинні когнітивні порушення

Завдяки накопиченню даних експериментальних досліджень т. зв. старіння мозку, останніми роками все більшого значення надають змінам мозкового обміну як вирішальному фактору, що бере участь у патофізіології цих процесів. У старечому мозку спостерігаються загальне зниження інтенсивності енергетичного обміну та зміни, що впливають на обмін ліпідів і нуклеїнових кислот.

У випробуванні IDEALE оцінювали ефективність та безпеку цитиколіну в літніх пацієнтів із легким порушенням судинних когнітивних функцій (Cotroneo et al., 2013). Хворі основної групи отримували пероральний цитиколін у дозі 1 г/добу протягом 9 міс. Оцінка когнітивної функції за MMSE значно відрізнялася між групами активного лікування та плацебо через 3 і 9 міс від початку дослідження.

Також були опубліковані дані дослідження CITIRIVAD, присвяченого ефективності комбінації перорального цитиколіну та ривастигміну

в пацієнтів із хворобою Альцгеймера й деменцією змішаного типу (Castagna et al., 2016). Результати довели ефективність та безпеку комбінованого лікування порівняно з монотерапією ривастигміном щодо уповільнення прогресування хвороби – як при хворобі Альцгеймера, так і при деменції змішаного типу. Відомо, що інфаркти ГМ є важливим фактором ризику розвитку когнітивних порушень та деменції судинного генезу. В цьому контексті J. Alvarez-Sabín і співавт. (2016) провели дослідження з метою оцінки профілю безпеки й ефективності тривалого введення цитиколіну для зменшення когнітивного дефіциту в осіб з ішемічним інсультом в анамнезі. Усі учасники були відібрані через 6 тиж після перенесеного ішемічного інсульту та рандомізовані в паралельні групи (стандартне лікування за протоколом або стандартне лікування + цитиколін). Оцінку проводили через 1 міс, 6 міс, 1 рік і через 2 роки після перенесеного інсульту. Через 6 міс лікування в групі цитиколіну когнітивний статус був значно вищим, через 2 роки ця різниця лише збільшилася ($p = 0,005$). Це стосувалося й показника якості життя, визначеного за допомогою опитувальника EuroQoL-5D.

Депресивні розлади

В рандомізованому дослідженні M. Roohi-Azizi та співавт. (2017) оцінювали ефективність цитиколіну як ад'ювантної терапії за великої депресії. Загалом 50 пацієнтів з великим депресивним розладом, які раніше лікувалися селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), були розподілені на прийом цитиколіну та плацебо. Депресію оцінювали на вихідному рівні та через 2, 4 і 6 тиж. Результати довели значиміше поліпшення стану пацієнтів у групі цитиколіну порівняно із плацебо на всіх етапах оцінки. Цей ефект супроводжувався значно швидшою ремісією серед хворих, котрі приймали цитиколін, що підтверджує ефективність цитиколіну як допоміжної терапії великого депресивного розладу.

Результати продемонстрували, що в хворих із постінсультною депресією лікування цитиколіном є таким самим ефективним, як і в разі застосування антидепресантів. Дослідники дійшли висновку, що цитиколін – дієвий засіб для лікування осіб із постінсультною депресією.

COVID-19

Хоча дія SARS-CoV-2 здебільшого проявляється ураженням дихальних шляхів, COVID-19 наразі визнано мультиорганим захворюванням. Його перебіг часто супроводжується розвитком ускладнень з боку нервової системи, зокрема у вигляді когнітивних порушень (Ellul M.A. et al., 2020). Досить часто спостерігаються довгострокові порушення пам'яті та уваги, які суттєво погіршують якість життя і можуть виникати навіть у разі легкого перебігу захворювання.

До основних причин згаданих порушень відносять гіпоксію ГМ (розвивається на тлі дихальної недостатності, гіперкоагуляції та тромботичної оклюзії дрібних церебральних судин), оксидативний стрес, що супроводжується розвитком мітохондріальної дисфункції, а також дефіцит холінергічної медіації. Цитиколін здатен нівелювати мітохондріальну дисфункцію шляхом утримання сфінгомієліну та кардіоліпіну (основні компоненти внутрішньої мітохондріальної мембрани). При цьому препарат здатен підвищувати експресію SIRT1, посилюючи в такий спосіб антиоксидантний захист нейронів. Як екзогенний донатор холіну цитиколін відіграє ключову роль у боротьбі з когнітивними порушеннями шляхом посилення холінергічної активності (Wengel S.P. et al., 1998). Крім того, цитиколін здатен знижувати рівень прозапальних медіаторів (TNF, IL-1 β тощо) та пригнічувати нейрональне запалення, спричинене SARS-CoV-2 (Wolf R., 2021).

Підготував В'ячеслав Килимчук



КОМЕНТАР ЕКСПЕРТІВ



Член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Людмила Антонівна Дзяк

Діяльність головного мозку загалом і всі специфічні для нервової тканини процеси перебувають у тісному взаємозв'язку з рівнем енергетичного обміну. У випадку COVID-19 спостерігаються численні патогенетичні порушення (цитокіновий шторм, гіпоксія, мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес), що супроводжуються порушенням структури мембран нейронів і мітохондрій, а також зниженням енергетичного забезпечення нервової тканини. Завдяки підтриманню адекватної структури та функції фосfolіпідів у клітинах мозку Нейроксон® може відігравати важливу роль у боротьбі зі зниженням когнітивних функцій, спричинених COVID-19, а також з іншими неврологічними ускладненнями цього захворювання. Втім, для отримання остаточних висновків необхідні додаткові докази, які включають рандомізовані й обсерваційні дослідження за участю пацієнтів із COVID-19 та постковідним синдромом.



Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Марина Анатоліївна Тріщинська

Добре відомо, що зниження пулу фосfolіпідів нейрональних мембран, порушення енергетичного обміну та синтезу нейромедіаторів відіграють провідну роль у розвитку більшості захворювань нервової системи. Нейроксон® є природним джерелом фосfolіпідів, а також холіну, необхідного для синтезу одного з найважливіших медіаторів нервової системи – ацетилхоліну. За рахунок реалізації цих механізмів Нейроксон® здатен покращувати роботу мозку, пам'ять, зменшувати когнітивний дефіцит і прояви депресії при низці гострих та хронічних захворювань нервової системи (інсульт, ЧМТ, хвороба Альцгеймера та ін.).



Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Юрій Юрійович Кобеляцький

Процес відновлення хворих після перенесеного інсульту має досить неоднорідний перебіг, є важко прогнозованим і залежить від багатьох факторів: тяжкості та локалізації інсульту, ступеня спонтанної регенерації, явищ нейропластичності, адекватного медикаментозного супроводу відповідно до етапу реабілітаційного періоду. Важливе місце в комплексній програмі постінсультної реабілітації займає Нейроксон®. Цей препарат стимулює біосинтез структурних компонентів мембран нейронів, відновлює їхню цілісність, нормалізує функціонування іонообмінних каналів і нейрорецепторів. Нейроксон® посилює процеси нейропластичності в головному мозку та сприяє зменшенню проявів неврологічного дефіциту. Комбінація ад'ювантної терапії з лікарським засобом Нейроксон® може посилити репаративні процеси, поліпшити клінічний ефект навіть через тривалий час після перенесеного інсульту та відновити порушені функції мозку. Доведено, що повний курс лікування препаратом Нейроксон® (ін'єкції з переходом на таблетовані форми) сприяє більш повному відновленню функцій мозку після перенесеної судинної катастрофи, зменшує залежність таких пацієнтів від сторонньої допомоги та покращує якість їхнього життя.



Член-кореспондент НАМН України, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Ілліч Черній

Пацієнти із судинною катастрофою (ішемічний або геморагічний інсульт) та іншими вогнищевими ураженнями головного мозку (наприклад, при ЧМТ) поряд зі стандартним лікуванням потребують ранньої нейрореабілітації. Такий підхід дозволяє зменшити ризик подальшого прогресування неврологічних порушень і попередити стійку втрату працездатності, особливо в перший рік після події. З цією метою можна успішно застосовувати Нейроксон®, у виробництві якого використовується якісна субстанція японського виробника. На сьогодні Нейроксон® – єдиний в Україні генеричний цитиколін із доведеною клінічною ефективністю. Це гарантує безпеку та прогнозований результат лікування. Успішний 10-річний досвід застосування та схвальні відгуки лікарів також є вагомим доказом ефективності препарату Нейроксон®.