

# Цитиколін — ефективна та безпечна нейропротекція

**Цитидин-5'-дифосфатхолін – це ендогенна речовина, що в нормі виробляється організмом. Вона також використовується у формі ліків під назвою цитиколін. Як щодо тварин, так і щодо людей цитиколін має доведені нейропротекторні властивості. Ефективність цитиколіну в лікуванні когнітивних порушень різної етіології, цереброваскулярних захворювань, травм голови доведено низкою досліджень. У кількох європейських країнах цитиколін є лідером із-поміж засобів лікування когнітивних порушень (Secades J.J., Frontera G., 1995; Fioravanti M., Yanagi M., 2005; Hurtado O. et al., 2011).**

## Механізми дії

Механізмами дії цитиколіну є гальмування апоптозу та потенціювання нейропластичності. Крім того, цитиколін є природним попередником фосфоліпідів, передусім фосфатидилхоліну, в мембранах нейронів і джерелом холіну в біосинтезі ацетилхоліну (Secades J.J., Frontera G., 1995; Fioravanti M., Yanagi M., 2005; Hurtado O. et al., 2011). Цитиколін здатен активувати метаболізм у мозковій тканині, підвищувати рівень норадреналіну й допаміну в центральній нервовій системі, запобігати втраті кардіоліпіну – цінного мітохондріального фосфоліпиду (Secades J.J., Frontera G., 1995). Ці ефекти пояснюють нейропротекторні властивості цитиколіну в умовах гіпоксії й ішемії. В експериментальних моделях старіння мозку показано, що цитиколін сприяє зменшенню набряку мозку, покращує пам'ять і хист до навчання (Secades J.J., Frontera G., 1995; Hurtado O. et al., 2011). Нещодавно з'ясували ще одну важливу функцію цитиколіну – підвищення експресії білка під назвою сиртуїн-1 (SIRT1, silent information regulator, регулятор замовчування інформації), котрий має нейропротекторну дію.

Надзвичайно важливим аспектом уживання цитиколіну є тривалість лікування, бо процес захисту клітинних мембран, нейропластичність, посилення біосинтезу ацетилхоліну потребують тривалого прийому препарату. Слід зауважити, що цитиколін забезпечує нейропротекцію, підсилюючи ендогенні захисні шляхи (Hurtado O. et al., 2011).

## Цитиколін у дослідженнях

Показано, що цитиколін є ефективним у разі судинних когнітивних порушень і деменції (Alvarez-Sabin J. et al., 2013). Цей засіб покращує порушені когнітивні функції після інсульту, зокрема часову орієнтацію й увагу (Alvarez-Sabin J. et al., 2013). Продемонстровано, що цитиколін поліпшує негайне й відтерміноване пригадування слів та об'єктів; поліпшує поведінковий і емоційний контроль; сприяє відновленню вербальної пам'яті (García-Cobos R. et al., 2010).

У мультицентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 509 пацієнтів із помірними судинними когнітивними порушеннями вивчали ефект цитиколіну в дозі 1000 мг внутрішньом'язово 1 р/добу. Виявлено, що в групі лікування достовірно покращувалися відтерміноване пригадування й загальний стан пам'яті порівняно з групою плацебо. Автори зафіксували й покращення стану емоційної сфери. Частотою побічних ефектів групи лікування та плацебо не різнилися (Fioravanti M., Yanagi M., 2005). Схожі результати здобуто й у дослідженні, в якому брали участь пацієнти з хворобою Альцгеймера (ХА). На думку авторів, покращення когнітивних здібностей під дією цитиколіну можна пояснити посиленням холінергічної нейротрансмісії, активацією відновлення нейронів, регуляцією імунологічної відповіді тощо (Franco-Maside A. et al., 1994).

Пероральне вживання цитиколіну (1000 мг/добу протягом 1 міс) також має сприятливий ефект, а саме покращує когнітивні здібності відповідно до опитувальника Mini-Mental State Examination (MMSE). Холінергічні ефекти цитиколіну можуть впливати на продукування цитокінів, а також на імунні та нейротрофічні процеси на мікроваскулярному рівні (Saamaño J. et al., 1994).

Цікаво, що цитиколін зменшує базальний рівень гістаміну, котрий бере участь у патогенезі ХА (Fernández-Novoa L. et al., 1994). R. Casabellas і співавт. (1993) продемонстрували, що вживання цитиколіну в дозі 1000 мг/добу протягом 3 міс покращувало оцінку за MMSE та шкалою депресії Гамільтона в пацієнтів із ХА та мультиінфарктною деменцією.

Ефекти тривалого призначення цитиколіну й ефективність препарату в запобіганні післяінсультному зниженню когнітивних здібностей у пацієнтів після першого інсульту вивчали J. Alvarez-Sabin і співавт. (2013). Учасників було рандомізовано до групи цитиколіну (1 г/добу протягом 12 міс) і до контрольної групи, де застосовували стандартну терапію. У хворих із групи активного лікування відзначено виразніше покращення уваги, виконавчих функцій, орієнтації в просторі, вищу оцінку за модифіковану шкалою Ренкіна.

У дослідженні VITA вивчали ефективність, безпечність і переносимість цитиколіну в дозі 2000 мг/добу внутрішньом'язово повільно на 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 5 днів із переходом на внутрішньом'язове введення в дозі 1000 мг/добу. Пацієнтам контрольної групи вводили ізотонічний розчин без цитиколіну (Putignano S. et al., 2012). Автори з'ясували, що засіб ефективно покращував стан пацієнтів із комплексним

геріатричним синдромом відповідно до оцінки за шкалою інсультів Національного інституту здоров'я, шкалами Ренкіна й ADL (оцінка виконання рутинних справ, як-от одягання, купання, а також мобільності тощо). У пацієнтів із підгострими формами ішемічної цереброваскулярної хвороби призначення цитиколіну внутрішньом'язово покращувало функціональну незалежність і зменшувало навантаження на осіб, які їх доглядали. Ключові показники когнітивних функцій у 80% випадків покращувалися вже через 5 днів застосування. Найвагоміший позитивний вплив зафіксовано в найстаршій віковій групі. Жодного статистично значущого побічного ефекту не виявлено (Putignano S. et al., 2012).

## Відкриття сиртуїнової нейропротекції

Нещодавно з'ясували, що нейропротекторну дію цитиколіну частково зумовлено впливом на експресію сиртуїнів. Сиртуїни – це нікотинамідаденіндинуклеотидозалежні білки з деацетилазною активністю, що беруть участь у регулюванні процесів старіння (Bellizzi D. et al., 2007; Donmez G., 2013; Donmez G., Guarente L., 2010). У ссавців виявлено 7 сиртуїнів, які експресуються в різних тканинах і мають відмінну ферментну активність (Donmez G., 2013; Donmez G., Guarente L., 2010).

Під оглядом нейродегенеративних захворювань найкраще вивчено SIRT1 і SIRT2, що характеризуються протилежними ефектами. Нещодавні дослідження свідчать, що SIRT1 є важливим регулятором самовідновлення зрілих стовбурових клітин гіпокампу та зрілих клітин-попередників нейронів (Ma C.Y. et al., 2014). SIRT3 також має нейропротекторний ефект, протидіючи ексайтотоксичному ушкодженню нейронів, проте даних щодо цього замало (Kim S.H. et al., 2011). Ген білка SIRT3 у людини містить інтрон, мілілість якого пов'язана з тривалістю життя (Bellizzi D. et al., 2007). В одному з досліджень виявили, що експресія гена SIRT3 є ланкою між уродженим варіантом мітохондріальної ДНК й окисним стресом. Автори повідомили про зв'язок між SIRT3, варіабельністю мітохондріальної ДНК і функціональністю мітохондрій (D'Aquila P. et al., 2012).

SIRT1 активно вивчають під оглядом таких нейродегенеративних захворювань, як ХА, хвороби Паркінсона й Гантінгтона. Є цікаві розвідки про роль SIRT1 у разі бічного аміотрофічного склерозу, множинного склерозу, антероградної дегенерації, пріонових захворювань та ішемії мозку (Zhang F. et al., 2011). Практично за всіх зазначених захворювань SIRT1 виконує нейропротекторну роль у відповідних тваринних моделях і на клітинних лініях, отож будь-яке посилення експресії SIRT1 може ефективно впливати на лікування низки хвороб нервової системи.

Ефекти SIRT1 вивчали на різних тваринних моделях ХА. Виявлено, що надмірна експресія SIRT1 знижувала утворення β-амілоїдних бляшок, покращувала пам'ять і здатність до навчання, тоді як делеція гена SIRT1 у тій самій моделі мала протилежну дію (Donmez G. et al., 2010; Donmez G., Outeiro T.F., 2013).

Слід зазначити, що SIRT1 бере участь у деацетилюванні β-рецептора ретинової кислоти (RAR-β) й активує транскрипцію г. зв. хорошої секретазі ADAM10 – головного ферменту, що бере участь у метаболізмі білків-попередників β-амілоїду (Zhang F. et al., 2011). Це знижує продукування останнього (Donmez G., Outeiro T.F., 2013).

Протекторні ефекти SIRT1 підтверджено in vitro (Zhang F. et al., 2011; Donmez G., 2012). Так, SIRT1 запобігає мікроглієзалежній токсичності β-амілоїду шляхом гальмування сигнального шляху ядерного фактора каппа В. Останній являє собою комплекс білків, який контролює транскрипцію ДНК і бере участь у підтриманні синаптичної пластичності й пам'яті (Albensi B.C., Mattson M.P., 2010).

Показано, що надмірна експресія SIRT1 знижує вміст α-синуклеїнових агрегатів у мозку мишей, а делеція гена цього білка, навпаки, підвищує. SIRT1 деацетилює фактор теплового шоку-1, але лише в мишей з експресією A53T та SIRT1, тобто SIRT1 відповідає на стрес, індукований агрегацією α-синуклеїнів, шляхом активації білків-шаперонів (протекторна функція) (Donmez G. et al., 2012).

Роль SIRT2 у разі ХА вивчено значно менше. Відомо, що в певних генетичних варіантах поліморфізм SIRT2 rs10410544 є фактором ризику розвитку ХА (Polito L. et al., 2013). Також відомо, що SIRT2 має несприятливий вплив на хвороб Паркінсона й Гантінгтона (Donmez G., 2013), а його гальмування чинить нейропротекторну дію. Вважають, що SIRT1 і SIRT2 реалізують свої функції, впливаючи на різні мішені й біохімічні каскади. Загалом активація

SIRT1 може бути сприятливою в разі багатьох неврологічних і нейродегенеративних захворювань.

O. Hurtado та співавт. нещодавно показали, що цитиколін підвищує експресію SIRT1 у мозку щурів, у культурі нейронів і циркулюювальних мононуклеарів (Hurtado O. et al., 2013).

Отже, нейропротекторні ефекти цитиколіну можуть пояснюватися запобіганням вивільненню жирних кислот, стимуляцією синтезу фосфатидилхоліну, підтриманням достатнього рівня кардіоліпіну та сфінгомеліну, зростанням синтезу глутатіону й активності глутатіонредуктази, відновленням активності Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази й антиапопто-тичним ефектом (Hurtado O. et al., 2011). Інші сприятливі впливи, ймовірно, пов'язані з модуляцією активності/експресії певних протеїніназ, які беруть участь у загибелі нейронів, зокрема мітохондріальної активованої протеїнінази та позаклітинної сигнал-регульованої кінази 1/2 (Krupinski J. et al., 2005).

## Дослідження IDEALE

Метою італійського відкритого багатоцентрового дослідження IDEALE (Studio di intervento nel decadimento vascolare lieve) була оцінка ефективності й безпеки перорального цитиколіну в дозі 1 г/добу в 349 осіб похилого віку з помірними когнітивними розладами судинного генезу. Учасників рандомізували до групи цитиколіну (500 мг натще 2 р/добу) та до групи без лікування. Клінічне оцінювання стану хворих проводили на початку дослідження, через 3 та 9 міс. Протягом терміну спостереження оцінка за MMSE в групі цитиколіну залишилася незмінною (22,4±4 бали на початку; 22,7±4 бали через 3 міс; 22,9±4 бали через 9 міс). Щодо контрольної групи, то в ній зафіксовано зниження когнітивних здібностей за MMSE (21,5; 20,4 та 19,6 бала відповідно). Різниця була достовірною вже через 3 міс.

Зафіксовано тенденцію до покращення оцінки пацієнтів групи лікування за геріатричною шкалою депресії, що можна пояснити зростанням рівнів норадреналіну й допаміну під дією цитиколіну. Значущих побічних ефектів лікування не виявлено (Cotroneo A.M. et al., 2013).

## Профіль безпеки

Холін характеризується низьким рівнем токсичності, а в разі призначення з цитидином, тобто у формі цитиколіну, індекс токсичності знижується у 20 разів (D'Orlando K.J. et al., 1995). Є окремі повідомлення про шлунково-кишкові розлади, головний біль, що мінає сам собою, відчуття поколювання чи заніміння (Secades J.J., 2011; Dinsdale J.R. et al., 1983). Застосування цитиколіну не супроводжувалося відхиленнями на електрокардіограмі чи електроенцефалограмі. У дослідженні за участю 2817 пацієнтів, із-поміж яких переважали особи віком 60-80 років, побічні ефекти (здебільшого розлади травної системи) траплялися лише в 5,01% випадків і в жодному з цих випадків не потребували припинення лікування (Lozano-Fernandez R., 1983). Цікаво, що одночасне застосування цитиколіну та леводопи дає змогу значно знизити дозу останнього препарату й мінімізувати його побічні ефекти (Secades J.J., 2002).

**Отже, цитиколін чинить сприятливий фізіологічний вплив на функції клітин. Цитиколін і продукти його гідролізу відіграють важливу роль у синтезі фосфоліпідів і відновленні нейронів. Нещодавно з'ясували, що цей засіб підвищує експресію білка SIRT1, а це може виступати механізмом нейропротекції. Велика кількість опублікованих досліджень свідчить, що цитиколін є ефективним у лікуванні когнітивних розладів різного генезу (насамперед судинного). Лікування цитиколіном (пероральні, внутрішньом'язові та внутрішньовенні форми) в дозі 500 мг – 2 г/добу має добрий профіль безпеки, адже не було повідомлень про значущі побічні ефекти чи зміни результатів інструментальних обстежень.**

## ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України оригінальний цитиколін представлено європейським препаратом Цераксон® (Ferrer International, Іспанія). Показаннями до призначення Цераксону є когнітивні порушення; розлади функціонування мозку внаслідок судинних і дегенеративних захворювань центральної нервової системи, а також черепно-мозкових травм; інсульти. Цераксон® добре вивчений у вітчизняних і закордонних клінічних дослідженнях (Шахпаронова Н.В. і співавт., 2011; Парфонов В.А. та співавт., 2010; Прокопів М.М., 2013; Віничук С.М. і співавт., 2008). Включення Цераксону до комплексних схем лікування вищезазначених патологічних станів сприяє відновленню неврологічних і когнітивних функцій.

При підготовці огляду використано матеріал:

Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M., Putignano S., De Sarro G., Bruni A.C. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clinical Interventions in Aging*. 2015; 10: 1421-1429.

Підготувала Лариса Стрільчук

За сприяння ТОВ «Такеда Україна».

UA/CIT/0220/0011



# ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

## ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Лауреат національних  
рейтингів «Панацея»  
2007, 2010, 2012, 2013 років



### Достовірно збільшує вірогідність повного відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту<sup>1</sup> та черепно-мозкової травми<sup>2,3</sup>

**Діюча речовина:** citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосfolіпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін стимулює функціонування таких мембранних механізмів, як робота іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін виявляє протинабрякові властивості, які сприяють реабсорбції набряку мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та їх неврологічні наслідки. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або інших компонентів препарату. Високий тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку психіки: галюцинації. З боку нервової системи: сильний головний біль, запаморочення. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, епізодична діарея. З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, почервоніння, кропив'янку, екзантему, пурпуру. Загальні розлади: озноб, набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519–525. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Цераксон®.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11,  
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/СТП/1219/0035

