

В.М. Карпенко<sup>1</sup>, С.Ю. Похилько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Криворізька центральна районна лікарня Дніпропетровської обласної ради  
<sup>2</sup>ТОВ «Фармасел»

# КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

## Резюме

В оглядовій статті наведено результати досліджень клінічного застосування цитиколіну при терапії ішемічного інсульту, когнітивних порушень та черепно-мозкових травм. Аналіз досліджень підтвердив, що коефіцієнт виживання після інтенсивної терапії, виписки з лікарні, а також через 6 місяців після травми значно вищий у групі, що отримувала цитиколін, а також лікування із застосуванням цитиколіну дозволило поліпшити вербальні функції пам'яті в осіб похилого віку з когнітивними розладами.

## Ключові слова

Цитиколін, центральна нервова система, ішемічний інсульт, черепно-мозкова травма, Фармаксон.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, перше місце серед причин смертності у світі посідають ішемічна хвороба серця та інсульт, що вже незмінно протягом 15 років. У 2015 р. унаслідок цих захворювань померло загалом 15 млн осіб. В Україні, за підсумками 2017 р., від цереброваскулярних хвороб померло 75,7 тис. осіб, що становить 13% від загальної смертності [1].

Цереброваскулярні хвороби призводять не тільки до летального результату, а й до стійкої втрати працездатності хворих і когнітивних порушень. Проблема оптимізації терапії захворювань головного мозку залишається однією з актуальних у неврології і геріатричній психіатрії. Цереброваскулярні патології виникають через порушення нормальної роботи клітин, а саме часткове порушення клітинних мембранних структур, що викликано втратою фосфоліпідів (фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін тощо) [2]. Існують різні умови, при яких відбувається втрата фосфоліпідів або зменшення синтезу, що призводить до порушення функцій клітин, які можуть мати патофізіологічний вплив [3]. Порушення клітинної мембрани та фосфоліпідного метаболізму безпосередньо пов'язано з патофізіологією набряку мозку, травмами головного мозку, а також церебральної гіпоксії та церебральної ішемії [4]. Зміни фосфоліпідного обміну, особливо фосфатидил-

холіну, є одним із факторів, що запускає механізми активації апоптотичного каскаду [5, 6]. Через виявлення таких патофізіологічних станів існує згода про необхідність наявності ліків, які можуть прискорювати та/або збільшувати синтез структурних фосфоліпідів мембран, тобто мають захисну та відновну чи репаративну активність на нервову систему [7, 8].

Цитиколін за хімічною структурою — це цитидин-5'-дифосфохолін, який ідентичний природному внутрішньоклітинному попереднику фосфоліпиду фосфатидилхоліну [9]. Після всмоктування цитиколін (Фармаксон) розкладається на холін і цитидин, котрий проходить через гематоенцефалопатичний бар'єр, збільшуючи рівень включення фосфоліпідів у нейрональні мембрани [10].

**Застосування цитиколіну в терапії ішемічного інсульту.** Численними експериментальними дослідженнями було доведено, що цитиколін поліпшує результати відновлення і зменшує розмір зони інфаркту на експериментальних моделях ішемічного інсульту. Уже наприкінці минулого століття препарат вивчався в різних країнах під час клінічних досліджень у хворих з ішемічним інсультом і показав відмінну безпеку та ефективність.

У мультицентровому дослідженні J. Bruhwyler взяли участь 123 пацієнти, які перенесли гострий інсульт протягом останніх 48 годин. Дослідження тривало від 10 до 14 днів. Упро-

© В.М. Карпенко, С.Ю. Похилько

довж перших 5 днів цитиколін призначали пацієнтам у дозі 2000 мг/добу внутрішньовенно. Із 6-ї доби препарат у дозі 1000 мг/добу вводили внутрішньом'язово. Пацієнтів оцінювали за допомогою канадської неврологічної шкали (CAN). Аналіз лікування цитиколіном за даною методикою показав, що значне покращення спостерігалось в 5,3%. Оцінка збільшилася щонайменше на 1 бал у 71,7%, на 3 бали — у 35,4% та на 5 балів — у 12,4%. Результати цього дослідження узгоджуються з раніше отриманими даними, що вказує на те, що цитиколін є ефективним та добре переноситься пацієнтами з гострим інсультом [11].

Ще одне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження цитиколіну проводили в США. У дослідженні взяли участь 259 пацієнтів із 21 медичного центру. Лікування починали в перші 24 години після інсульту і продовжували протягом 6 тижнів. Було сформовано 4 групи по 65 осіб: одна група отримувала плацебо, друга — цитиколін у дозі 500 мг/добу, третя — 500 мг два рази на добу і четверта група отримувала 1000 мг два рази на добу. У результаті було помічено, що групи, які отримували цитиколін, досягли поліпшення функціонального результату і редукцію неврологічного дефіциту порівняно з плацебо [12].

Ще одним кроком у дослідженні цитиколіну при ішемічному інсульті стало подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому взяли участь 267 пацієнтів із гострим інсультом. Лікування було розпочато не пізніше ніж на 14-у добу після розвитку інсульту, а тривалість дослідження становила 2 тижні. У результаті терапії цитиколіном у дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно в пацієнтів відзначалося поліпшення рівня свідомості. Перевага цитиколіну порівняно з плацебо була відзначена за шкалою оцінки загального поліпшення (GIR), що включає оцінку 6 різних категорій, заснованих на змінах у свідомості, окремих неврологічних симптомах і загальному стані пацієнта. Покращення стану пацієнтів після лікування цитиколіном було відзначено на підставі оцінки результатів стану пацієнтів через 18 місяців після лікування на основі даних про смертельні випадки від серцево-легеневих ускладнень унаслідок інсульту [13].

Дослідження цитиколіну в терапії гострої церебральної недостатності ішемічного генезу проводили на 60 пацієнтах із гострим ішемічним інсультом. Вік пацієнтів становив у середньому 45 років. Півкульний інсульт був діагностований у 40 пацієнтів, стовбуровий — у 20. Пацієнти були розподілені на дві групи: перша отримувала стандартну терапію і 1000 мг цитиколіну, друга — лише стандартну терапію. Курс

лікування тривав 15 днів. Для оцінки клінічної ефективності використовували магнітно-резонансну томографію (МРТ). Позитивні зрушення в клінічній картині першої групи було підтверджено МРТ. У динаміці було виявлено зменшення ознак набряку мозку і зони пенумбри в 58% ( $p < 0,01$ ) пацієнтів, що отримували цитиколін. Досвід використання цитиколіну свідчить про доцільність введення його на найбільш ранньому етапі, бажано на догоспітальному, а також призначення пацієнтам із важкими і середньої тяжкості ішемічними ураженнями мозку максимально допустимих доз (до 2-4 г/добу) [14].

Таким чином, при гострих ішемічних ураженнях мозку, в основі яких лежить енергетичне і метаболічне порушення механізмів, терапія повинна бути спрямована на поєднання нейропротекторних і антигіпоксичних препаратів, які надають комплексне вирішення проблеми. Терапія з включенням цитиколіну в багатьох дослідженнях довела свою ефективність.

**Застосування цитиколіну при когнітивних порушеннях.** Як показано в різних експериментальних дослідженнях, цитиколін збільшує синтез фосфоліпідів і поглинання глюкози в мозку в умовах стресу, також було доведено, що він впливає на метаболізм нейромедіаторів, а також збільшення синтезу допаміну в певних ділянках головного мозку. Виходячи із цих фактів, велику кількість клінічних випробувань було проведено для оцінки ефективності цитиколіну при лікуванні когнітивних порушень, пов'язаних із старінням мозку, хронічними мозковими судинними захворюваннями та деменціями [15].

Використовуючи методи магнітно-резонансної спектроскопії, було показано, що цитиколін стимулює синтез у мозку фосфатидилхоліну, а також покращує церебральний енергетичний метаболізм літніх людей [16], що пов'язано з поліпшенням їх пізнавальних можливостей, зокрема пам'яті та часу реакції [17]. У здорових добровольців цитиколін сприяв поліпшенню уваги, пам'яті й деяких нейрофізіологічних параметрів [18].

У відкритому рандомізованому паралельному дослідженні Jose Alvarez-Sabín було досліджено 163 пацієнти. Середній вік пацієнтів становив 67,5 року, із них 50,9% жінки. Метою дослідження було дослідити вплив цитиколіну на показник QoL (Quality of life) та когнітивні показники після першого ішемічного інсульту. Нейропсихологічні показники знімали через 1 місяць, 6 місяців, 1 рік і через 2 роки. Пацієнти приймали по 1 г цитиколіну щодня. У результаті було помічено значне достовірно підтверджене ( $p = 0,005$ ) покращення когнітивних властивостей пацієнтів [19].

Проведено комплексний метааналіз, у якому було розглянуто дані опублікованих подвійних сліпих рандомізованих досліджень із застосуванням цитиколіну в лікуванні когнітивних порушень у хворих із хронічними цереброваскулярними розладами. Даний метааналіз включав 14 досліджень із загальною кількістю пацієнтів понад 800. У деяких дослідженнях лікування тривало безперервно, в інших — протягом 3 тижнів і перервою в такий самий термін. У 12 дослідженнях цитиколін призначали в добовій дозі 1000 мг (у п'яти — внутрішньовенно, у чотирьох — внутрішньом'язово, у трьох — перорально). В інших двох дослідженнях цитиколін призначали в загальній добовій дозі 600 мг за один прийом внутрішньом'язово або перорально. Метааналіз впливу ЦДФ-холіну на функцію пам'яті показав однорідні результати, що свідчать про статистично значущий позитивний ефект цитиколіну на цей клінічний параметр. На підставі цього автори дійшли висновку, що цитиколін покращує пам'ять і когнітивні функції [13].

Ще одна група науковців провела дослідження за участю 84 літніх пацієнтів із легкою та помірною амнезією. Порушення пам'яті в пацієнтів визначали за результатами оцінки за шкалою MMSE. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від призначеного лікування: групу призначення цитиколіну в дозі 1000 мг/добу і групу плацебо; тривалість дослідження становила шість тижнів. Через три тижні, а також після закінчення періоду лікування всім пацієнтам проводили оцінювання пам'яті за допомогою тестування за методом Randt. Окрім основних функцій пам'яті, таких як функції негайної або відстроченої пам'яті, загальна ефективність пам'яті, тестування за методом Randt допомагає оцінити три параметри когнітивного функціонування пацієнта: кодування й організацію (КО), когнітивну ефективність (КЕ) і ефективність набутої пам'яті (НП). Згідно з результатами тестування було відзначено поліпшення параметрів НП, при цьому показники КО і КЕ залишилися незмінними. Оскільки НП безпосередньо пов'язана з увагою, дослідники припустили, що цей результат свідчить про дофамінергетичний ефект цитиколіну, який заснований на когнітивних механізмах взаємозв'язку дофамінергетичної стимуляції і поліпшення уваги. Окрім вищезазначених покращень, лікарями було відзначено поліпшення

загальної ефективності пам'яті. Лікування із застосуванням цитиколіну дозволило поліпшити вербальні функції пам'яті в осіб похилого віку з когнітивними розладами [20].

**Застосування цитиколіну при черепно-мозкових травмах.** Цілеспрямований контроль і управління травмами головного мозку може врятувати життя і/або поліпшити довготривалий період реабілітації мільйонів постраждалих пацієнтів в усьому світі. Окрім того, це підвищить рівень життя і зменшить величезні соціально-економічні витрати. Проте перспективних стратегій лікування черепно-мозкових травм із нейропротекційними препаратами, такими як цитиколін, бракує.

В Австрії в межах 14 травматичних центрів було зібрано дані щодо 778 хворих, яких піддали госпіталізації внаслідок отримання черепно-мозкових травм у період 2009-2012 рр. Стандартну призначену дозу цитиколіну 3 г/добу, вводили внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 120 г/год. Максимальний курс лікування становив 21 день.

Під час порівняння груп лікування було виявлено, що коефіцієнт виживання після інтенсивної терапії, виписки з лікарні, а також через 6 місяців після травми значно вищий у групі, що отримувала цитиколін. Також автори переконані, що внутрішньовенне введення є більш ефективним порівняно з пероральним прийомом [21].

### Висновки

Після проведення аналізу опублікованих світових досліджень із застосування цитиколіну було виявлено, що цитиколін ефективний у поліпшенні неврологічних, функціональних і когнітивних показників. Цитиколін проявляє високу ефективність у лікуванні пацієнтів із різними неврологічними патологіями, як-от: інсульт, черепно-мозкова травма, судинна деменція та має високий профіль безпеки.

Надійним і ефективним препаратом на ринку України на основі цитиколіну є препарат Фармаксон. Фармаксон виробляється у двох зручних дозуваннях по 2 та 4 мл в ампулі, що відповідає 500 і 1000 мг цитиколіну. Також препарат виготовляється в сучасних поліетиленових ампулах, що унеможливорює створення підробки, а також дає можливість швидко та безпечно відкрити ампулу й транспортувати її без ризиків розбиття.

## Список використаної літератури

1. <http://www.who.int> — Всесвітня організація охорони здоров'я
2. Kennedy E.P. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides / E.P. Kennedy, S.B. Weiss // *Journal Biology Chemical*. — 1956. — Vol. 222. — P. 193-214.
3. Farooqui A.A. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders / A.A. Farooqui, L.A. Horrocks, T.A. Farooqui // *Chem. Phys. Lipids*. — 2000. — Vol. 106. — P. 1-29.
4. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update / Julio Secades // *Revista de neurologia*. — 2016. — № 63. — C. 1-76.
5. Howe A.G. Cessation of growth to prevent cell death due to inhibition of phosphatidylcholine synthesis is impaired at 37 degrees C in *Saccharomyces cerevisiae* / A.G. Howe, V. Remberg, C.R. McMaster // *Journal Biology Chemical*. — 2002. — Vol. 277. — P. 44100-44107.
6. A mechanism for suppression of the CDP-choline pathway during apoptosis / C.C. Morton, A.J. Aitchison, K. Gehrig, N.D. Ridgway // *Journal of Lipid Research*. — 2013. — Vol. 54. — P. 3373-3384.
7. Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics / E. Candelario-Jalil // *Current Opinion in Investigational Drugs*. — 2009. — Vol. 10. — P. 644-654.
8. Saver J.L. Targeting the brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke / J.L. Saver // *Pharmacotherapy*. — 2010. — Vol. 30. — P. 62-69.
9. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues / P. Grieb // *CNS Drugs*. — 2014. — Vol. 28. — P. 185-193.
10. Гаврилова С.И. Возможности применения цитиколина в гериатрической психиатрии и неврологии в рамках мультимодальной терапии нейродегенеративных и церебрально-сосудистых заболеваний / С.И. Гаврилова // *Медицина и здравоохранение*. — 2014. — № 3. — С. 24-30.
11. Bruhwyler J. Multicentric open-label study of the efficacy and tolerability of citicoline in the treatment of acute cerebral infarction / J. Bruhwyler, J.V. Dorpe, J. Géczy // *Current Therapeutic Research*. — 1997. — Vol. 58. — P. 309-316.
12. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group / [W.M. Clark, S.J. Warach, L.C. Pettigrew et al.] // *Neurology*. — 1997. — Vol. 49. — P. 671-678.
13. Вовчек А. Цитиколин в качестве вспомогательной терапии когнитивных нарушений при хронических дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы и ишемическом инсульте: обзор имеющихся данных / А. Вовчек // *Практична ангиологія*. — 2015. — Vol. 1. — С. 28-33.
14. Никонов В.В. Нейроксон в терапии острой церебральной недостаточности ишемического генеза / В.В. Никонов, И.Б. Савицкая // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — № 3. — С. 37-40.
15. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative / R. Garcia-Cobos, A. Frank-Garcia, M. Gutierrez-Fernandez, E. Diez-Tejedor // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2010. — № 299. — С. 188-192.
16. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy / [M.M. Silveri, J. Dikan, A.J. Ross et al.] // *NMR Biomed*. — 2008. — Vol. 21. — P. 1066-1075.
17. Efectividad y tolerabilidad de la citicolina (Somazina) en el tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo tipo demencia / [S. Sanchez, M.E. Garcia, Y. Carrizalez] // *Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica*. — 2006. — Vol. 25. — P. 101-103.
18. Effects of acute CDP-choline treatment on resting state brain oscillations in healthy volunteers / [V. Knott, S. Salle, D. Smith et al.] // *Neurosci Lett*. — 2015. — № 591. — С. 121-125.
19. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke / [J. Alvarez-Sabín, E. Santamarina, O. Maisterra et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2016. — № 17. — С. 1-11.
20. Agnoli A. Efficacy of CDPcholine in chronic cerebral vascular diseases (CCV) // *Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine* / A. Agnoli, M. Fioravanti, H. Lechner // *Elsevier*. — 1985. — P. 305-315.
21. Citicoline in severe traumatic brain injury: indications for improved outcome [Електронний ресурс] / [H. Trimmel, M. Majdan, A. Wodak et al.] // *Springer*. — 2017. — Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752349>

Надійшла до редакції 17.07.2019 р.

## CLINICAL APPLICATION OF CITICOLINE TO TREAT THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS

V.M. Karpenko, S.Yu. Pokhylko

## Abstract

The present review article shows the study results regarding the clinical application of citicoline in the course of therapy to treat ischemic stroke, cognitive impairment and cranium cerebral injuries. Study analysis verifies that citicoline group shows much higher survival rate upon the intensive therapy, upon hospital discharge and 6 months follow-up after the injury. Moreover, the therapy with citicoline helps improve the memory verbal function among the elderly patients having cognitive impairment.

**Keywords:** citicoline, central nervous system, ischemic stroke, cranium cerebral injury, Pharmaxon.