

**Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников**

*Кирилова Людмила Григорівна — доктор медичних наук, президент Асоціації дитячих неврологів України, науковий керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», Київ*

*Мірошников Олександр Олександрович — молодший науковий співробітник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», Київ*

# Нейропротекторна терапія при неврологічних ураженнях у дітей раннього віку з пре- та перинатальною патологією

## Вступ

Сьогодні розглядають декілька підходів до лікування при перинатальних порушеннях та ураженнях центральної нервової системи (ЦНС) у дітей. Однак існуючі погляди щодо застосування медикаментозної терапії у дітей раннього віку з перинатальним ушкодженням нервової системи досить суперечливі.

Оскільки компенсаторні можливості головного мозку (ГМ) достатньо великі, то навіть за наявності структурних змін, діагностованих за допомогою сучасних методів нейровізуалізації, можна не лише уникнути складних неврологічних розладів, але й досягнути повної компенсації порушених у неонатальний період функцій. Результати останніх досліджень пояснюють цей факт явищем синаптичної пластичності, що забезпечує компенсаторно-адаптивну здатність ЦНС.

З урахуванням новітніх даних світової науки стосовно ролі оксидантного стресу, запалення, апоптозу та інших біохімічних механізмів ушкодження ГМ при перинатальних ураженнях ЦНС у дітей вважається, що саме застосування нейропротекторних лікарських засобів є однією з найбільш обґрунтованих терапевтичних стратегій у новонароджених та дітей раннього віку.

Уявлення про те, що у зарубіжній медицині нейропротекторні препарати при лікуванні дітей з неврологічною патологією не застосовують, є частково хибним. Вивченню стратегій нейропротекції в гострий період гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) в новонароджених присвячено велику кількість літератури. Сьогодні питання щодо оптимального методу нейропротекції остаточно не вирішено, робота в цьому напрямку продовжується.

Досліджено значну кількість лікарських засобів, що мають потенційний нейропротекторний ефект, спрямований на конкретні механізми патогенезу ГІЕ. Однак жодного препарату, ефективність та безпека застосування якого в новонароджених була б доведена остаточно, не існує. Розуміння біохімічних та клітинних механізмів ушкодження нейронів при ГІЕ дозволяє прогнозувати ефективність того чи іншого лікарського засобу щодо впливу на різні етапи каскаду патологічних процесів. Фармакологічні та нефармакологічні методи лікування необхідно починати в різні моменти після дії пошкоджувального фактора, враховуючи можливі механізми впливу та оптимальні терапевтичні вікна. Метою застосування цих методів є обмеження обсягу пошкодження ГМ за рахунок

зменшення утворення токсичних вільних радикалів, інгібування надмірного надходження кальцію в нейрони і зведення до мінімуму набряку ГМ (McLendon D. et al., 2003; Felderhoff-Mueser U., Bührer C., 2005; Cero F.G. et al., 2013).

За даними зарубіжної літератури, найбільш перспективними сполуками з нейропротекторною дією, ефективність яких у новонароджених продовжують досліджувати, є алопуринол, статини, ксенон, сульфат магнію, мелатонін, канабіноїди, N-ацетил-L-цистеїн і еритропоєтин (Ma D. et al., 2005; Kim S.H. et al., 2006; Gonzalez F.F. et al., 2007; Rouse D.J. et al., 2008; Torrance H.L. et al., 2009; Li A. et al., 2010; Chen Y.C. et al., 2012). Поряд із фармакологічними нейропротекторними препаратами також ефективно використовують нефармакологічні методи, такі як гіпотермія та гіпокапнія (Shankaran S. et al., 2005).

Досвід застосування нейропротекторних препаратів для лікування дітей із перинатальними ураженнями ЦНС у відділенні дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» налічує >50 років. Одним із найбільш ефективних лікарських засобів, який застосовують для нейропротекції у дітей раннього віку, є цитиколін.

**ЗРОБЛЕНО В УКРАЇНІ**

**КВАНІЛ**  
цитиколін  
Розчин для орального застосування

**НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ**

30 мл

## Біохімічна та патогенетична доцільність застосування цитиколіну

Цитиколін (цитидин-5'-дифосфолінін — ЦДФ-холін) — мононуклеотид, що складається з рибози, цитозину, пірофосфату і холіну. В організмі цитиколін є важливим для синтезу структурних фосфоліпідів клітинної мембрани проміжним продуктом. Ендогенний синтез цитиколіну — обмежений за швидкістю етап синтезу фосфатидилхоліну з холіну. Цитиколін, що надходить із продуктами харчування, є сировиною для синтезу ацетилхоліну і разом з іншими нуклеотидами відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі (Secades J.J., Lopez J.L., 2006).

Вперше цю речовину виявлено у 1955 р. робочою групою на чолі з Е. Кеннеді та незабаром синтезовано у 1956 р., після чого його властивості кілька десятиліть вивчали в країнах Європи, Японії та США. У 1993 р. компанія «Internueroon Pharmaceuticals» отримала ексклюзивні права на його виробництво і маркетингову ліцензію для США та Канади. Сьогодні цитиколін широко доступний і затверджений як препарат для лікування при неврологічних розладах у багатьох країнах, який також можна придбати в США як спеціальний харчовий продукт.

Холін є компонентом продуктів харчування та в невеликих кількостях виробляється в ГМ. Оскільки кількість холіну, що продукує організм, недостатня для нормальної життєдіяльності, він є цінною поживною речовиною та важливим компонентом продуктів харчування. Холін також має назву вітамін В<sub>4</sub>, однак це не справжній вітамін, а вітаміноподібна речовина, оскільки він частково синтезується в організмі людини. В організмі холін виконує кілька важливих ролей, зокрема підтримання структурної цілісності та сигнальної функції клітинних мембран, забезпечення синтезу ацетилхоліну і бетаїну, виступає донором метильних груп (Jambou R. et al., 2009).

Після перорального прийому цитиколін піддається гідролізу в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) з утворенням холіну та цитидину, нуклеозиду цитозину. Таким чином, цитиколін постачає до ГМ холін і цитидин, які використовуються у комплексі реакцій синтезу фосфоліпідів клітинних мембран, що мають загальну назву «шлях Кеннеді» (відкритий Е. Кеннеді та С. Вейсом у 1956 р.). В організмі цитиколін ресинтезується з цитидинтрифосфату і фосфохоліну за допомогою ферменту цитидинтрифосфат-фосфохолін цитидилтрансферази, яка обмежує швидкість синтезу фосфатидилхоліну. У той час як холін переважно використовується для синтезу ацетилхоліну, цитидин ефективно використовується в ГМ для синтезу різних нуклеотидів. Результати досліджень, проведених на культурах нервових клітин, також свідчать, що введення цитидину збільшує включення холіну до фосфатидилхоліну клітинних мембран (Higdon J. et al., 2015).

Холін — речовина з низьким рівнем токсичності, а комбіноване застосування

холіну з цитидином у вигляді цитиколіну робить його прийом більш безпечним (Weiss G.B., 1995). Терапевтичний ефект цитиколіну в умовах ішемії ГМ реалізується завдяки його здатності до:

- підвищення синтезу фосфатидилхоліну, первинного компонента мембран нейронів;
- підвищення синтезу ацетилхоліну, ішемічного ушкодження холінергічних нейронів;
- сприяння синтезу ряду інших мембранних фосфоліпідів, у тому числі фосфатидилетаноламіну і фосфатидилсерину, що приводить до відновлення і регенерації аксонів і синапсів;
- запобігання накопиченню вільних жирних кислот і утворення вільних радикалів у місці ішемії, що тим самим перешкоджає ініціації прозапального каскаду.

Цитиколін має кілька важливих механізмів дії, що лежать в основі його терапевтичного ефекту при неврологічних розладах. Перш за все, при ішемічних процесах у ГМ цитиколін діє шляхом підвищення синтезу фосфатидилхоліну — фосфоліпиду клітинних мембран нейронів, а також збільшення виробництва ацетилхоліну. Синтез фосфоліпідів порушений при ішемії, що зменшує процеси відновлення нейронів та знижує їх стійкість до пошкоджувальних факторів.

Нові клінічні дані, отримані в зарубіжних дослідженнях, свідчать, що уридин і холін, а не цитидин, є метаболітами цитиколіну, які сприяють синтезу мембранних фосфоліпідів у ГМ. Уридин проникає через гематоенцефалічний бар'єр і перетворюється в уридинтрифосфат. Результати досліджень також демонструють, що уридин може безпосередньо перетворюватися у цитидинтрифосфат (Silveri M.M. et al., 2008).

Цитидин (цитозинрибозид) може формувати високоенергетичні фосфатні сполуки — цитидиндифосфат і цитидинтрифосфат. Цитидинтрифосфат необхідний для біосинтезу фосфогліцеридів у тканинах тварин.

Таким чином, терапевтичний вплив цитиколіну виходить далеко за межі властивостей холіну при неврологічних розладах (D'Orlando K.J., Sandage B.W.Jr., 1995).

## Дані експериментальних досліджень цитиколіну

У дорослих пацієнтів фармакокінетику цитиколіну вивчали із застосуванням С<sup>14</sup>-міченого цитиколіну. При пероральному прийомі разової дози 300 мг відзначили майже повне засвоєння препарату: <1% препарату виділявся з калом протягом наступних 5 днів. Після прийому міченого цитиколіну відзначали два піки концентрацій радіоактивності у плазмі крові, 1-й — через 1 год та 2-й — через 24 год після прийому. Основний шлях виведення препарату — через легені: близько 12% речовини виводиться разом з вуглекислим газом, що міститься у видихуваному повітрі. Значна кількість (3%) препарату виводиться із сечею. Протягом

5 днів після застосування з організму виводиться 16% введеної дози. Це дає можливість вважати, що решта речовини накопичується у тканинах організму та використовується у процесах біосинтезу (Dinsdale J.R. et al., 1983).

В фармакокінетичних дослідженнях на щурах із використанням С<sup>14</sup>-міченого цитиколіну продемонстроване майже повне засвоєння препарату після перорального прийому, після внутрішньовенного введення його біодоступність становить близько 92%. Всмоктування у ШКТ — повільне і повне, після чого підтримується стійка концентрація препарату в крові, максимальна концентрація фіксується через 5,5 год після введення. Радіоактивне маркування допомогло виявити надходження цитиколіну та його метаболітів до всіх тканин організму, зокрема ГМ, що підтверджує його здатність брати участь у синтезі фосфоліпідів (Dinsdale J.R. et al., 1983).

Результати іншого дослідження з використанням міченого цитиколіну у щурів продемонстрували, що 62,8% загальної кількості міченого цитиколіну розподіляється у тканинах ГМ у вигляді фосфоліпідів, включаючи фосфатидилхолін і сфінгомієлін. Ці дані дозволяють припустити, що метаболіти, які виникають після перорального прийому цитиколіну, використовуються ГМ для ресинтезу ендогенного цитиколіну, який бере участь у синтезі фосфоліпідів та їх включенні до клітинних мембран нейронів (Agut J. et al., 1983). Хоча лише невелика частка загальної кількості цитиколіну проникає через гематоенцефалічний бар'єр у вигляді холіну і цитидину, використання цих метаболітів у тканинах ГМ для біосинтезу фосфоліпідів надзвичайно ефективно (Weiss G.B., 1995).

Припускають, що підвищення синтезу фосфоліпідів при застосуванні цитиколіну має регіональні особливості, зокрема лобні частки ГМ є місцем більш інтенсивного накопичення цитиколіну та підвищеного синтезу фосфоліпідів. Ця ділянка ГМ відповідає за функції пам'яті, уваги, працездатності. Таким чином, інтенсивне накопичення в ній цитиколіну забезпечує покращення когнітивних функцій (Cowan F., 2000; Silveri M.M. et al., 2008).

Цитиколін також зменшує накопичення вільних жирних кислот у ділянці ішемії, яке відбувається в результаті пошкодження та загибелі нейронів. З моменту початку ішемії в тканинах ГМ збільшується кількість прозапальних сполук арахідонової кислоти, гліцерину та вільних жирних кислот, що відбувається внаслідок руйнування нейрональних мембран. Токсичні метаболіти, а також простагландини, тромбосани і вільні радикали накопичуються у ділянці ішемії, що призводить до вторинного пошкодження нейронів. Результати досліджень на тваринах свідчать, що внутрішньомозкове введення цитиколіну при ішемії зменшує накопичення вільних жирних кислот, арахідонової кислоти та інших токсичних метаболітів, ослаблюючи пошкодження вільними радикалами нейронів та сприяючи відновленню функцій клітин-



них мембран (D'Orlando K.J., Sapdage B.W.Jr., 1995).

Деякі дані підтверджують здатність цитиколіну нормалізувати вивільнення нейро-медіаторів. В умовах гіпоксії ГМ може зменшуватися вивільнення ацетилхоліну, в той час як вивільнення дофаміну може збільшуватися. У декількох дослідах на тваринах виявлено, що цитиколін покращує вивільнення нейротрансмітерів в умовах гіпоксії. Крім того, застосування цитиколіну в щурів, які знаходились у стані хронічної гіпоксії, зменшувало прояви поведінкових порушень та продовжувало життя. Додаткові дослідження показали, що цитиколін здатний сприяти розширенню кровоносних судин у тварин із порушеннями мікроциркуляції після церебральної травми, значно збільшуючи мозковий кровотік (Qureshi I., Endres J.R., 2010).

Цитиколін також має здатність нормалізувати функції ЦНС за допомогою відновлення дофамінергічної системи. На підслідних щурах з ураженою чорною субстанцією продемонстровано здатність цитиколіну сприяти регенерації нейронів цієї ділянки. Подальші дослідження на щурах показали, що цитиколін підвищує синтез дофаміну в стріатумі. Під час інших експериментальних досліджень виявлено докази здатності цитиколіну підвищувати функціонування дофамінергічних провідних шляхів, завдяки зросту ендogenous рівня ацетилхоліну в стріатумі (Weiss G.B., 1995). Така дія є результатом активації ферменту тирозингідроксилази, яка каталізує синтез дофаміну, та інгібування зворотного захоплення дофаміну. Цитиколін також позитивно впливає на обмін серотоніну і норадреналіну (Secades J.J., Foptera G., 1995). Результати досліджень на щурах свідчать про властивість цитиколіну покращувати здатність до навчання і пам'яті у цих тварин, а також моторні функції та координацію рухів. Ці дані підтверджують холінергічну активність цитиколіну (Drago F. et al., 1993).

### Цитиколін у педіатричній практиці (зарубіжний досвід)

Нещодавно в низці досліджень продемонстровано додаткові механізми, за допомогою яких реалізується нейропротекторний ефект цитиколіну. Серед них — підтримання стабільності внутрішньої мембрани мітохондрій завдяки збережен-

ню та відновленню її компонента — кардіоліпіну. Цитиколін сприяє збереженню сфінгомієліну, що суттєво підсилює передачу сигналу в нервових клітинах. Цитиколін має прямий антиоксидантний ефект, здатний стимулювати синтез глутатіону та підвищувати активність ферменту глутатіонредуктази. Цитиколін зменшує процеси перекисного окиснення ліпідів, нейтралізуючи вільні радикали, а також завдяки зниженню активації фосфоліпази A<sub>2</sub>, що зменшує запалення в нервовій тканині. Особливо помітно антиоксидантна дія цитиколіну проявляється в умовах ішемії та реалізується завдяки зменшенню продукції та знешкодженню гідроксильного радикала (Adibhatla R.M., Hatcher J.F., 2003).

При амнезії цитиколін покращує зберігаючу функцію пам'яті та є ефективнішим, ніж пірацетам (Alvarez X.A. et al., 1997). Цитиколін сприяє нормалізації біоелектричних змін у ГМ при проведенні спектральної електроенцефалографії (ЕЕГ), підвищує α-активність (Frapco-Maside A. et al., 1994). При вивченні впливу цитиколіну на біоелектричну активність ГМ методом ЕЕГ-картування виявлено її підвищення в ділянках кори, гіпоталамуса та мозочка після застосування цитиколіну (Petkov V.D. et al., 1992).

Цитиколін також ефективний при розладах мовленнєвого розвитку (дисфазії) у дітей. Це продемонстровано в дослідженні J. Díaz-Atienza та співавторів (1998), проведеному за участю 31 дитини з порушеннями стовбурової передачі слухових стимулів. Вважають, що у дітей з відсутністю структурних уражень ГМ в основі затримки мовленнєвого розвитку лежить порушення функції центральних шляхів передачі звукових сигналів. Досліджувана група отримувала цитиколін у дозі 300 мг/добу протягом 6 міс, після чого проводили повторну оцінку нейрофізіологічних порушень. Після курсу лікування порушення мови зникли у 16 дітей, у 4 відзначали часткове покращення стану.

Серед зарубіжних робіт, присвячених застосуванню цитиколіну у дітей, заслуговує на увагу дослідження індонезійського фахівця E. Warsiki (2004). В Індонезії — країні, що посідає 4-те місце у світі за кількістю населення, — цитиколін у педіатричній практиці застосовують із 1975 р. E. Warsiki описує 4 клінічні випадки застосування цитиколіну у дітей із:

- травматичним ураженням ГМ;

- гіпоксичним ураженням ГМ, спричиненим асистолією під час анестезії з приводу оперативного втручання на пухлині ротової порожнини;
- енцефалітом, спричиненим вірусом кори;
- аутистичним розладом.

В усіх випадках цитиколін застосовували внутрішньом'язово протягом 60 днів. При цьому відзначали позитивну динаміку стану пацієнтів та нормалізацію показників ЕЕГ.

У Китаї цитиколін застосовують у новонароджених з ГІЕ, часто поєднуючи його із традиційним для китайської медицини методом акупунктури (введення лікарських засобів у біологічно активні точки) (Meng E., 2003; Tian X., Gao H., 2007; Wang J., 2011; Wong V. et al., 2013).

G.L. Peng із колегами у 2005 р. провели рандомізоване контрольоване дослідження для порівняння ефектів від внутрішньовенного застосування цитиколіну та церебролізіну в комбінації з акупунктурним введенням вітаміну B<sub>6</sub> і нейротрофічного фактора з монотерапією цитиколіном та церебролізіном внутрішньовенно. У дослідження включили 114 немовлят віком 1–2 міс з ГІЕ (65 пацієнтів — в основній і 49 — у контрольній групі). Дітей обстежували після проведеного курсу лікування у віці 3; 6 і 12 міс. Частота розвитку церебрального паралічу у віці 3 міс в основній і контрольній групах суттєво не відрізнялася. Проте частота розвитку церебрального паралічу у дітей віком 6 і 12 міс в основній групі була нижчою.

У 2009 р. P. Guo провів рандомізоване контрольоване дослідження порівняної ефективності акупунктурного введення лікарських засобів (вітамін B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, цитиколін і гангліозид) у комбінації зі внутрішньовенним застосуванням церебролізіну і традиційного китайського фітопрепарату Fu Feng Dan Xip з ізолюваним внутрішньовенним введенням препаратів у 120 немовлят віком 1–2 міс з ГІЕ (64 особи в основній і 56 — у контрольній групі). Результати дослідження свідчили про більш низьку частоту розвитку церебрального паралічу серед дітей основної групи порівняно з контрольною.

Показовими є результати дослідження іранських вчених, присвяченого порівнянню ефективності фізіотерапії та комбінованого застосування фізіотерапії з цитиколіном при церебральному паралічі у дітей. Обстежено 50 дітей віком 18–75 міс зі спастич-

ЗРОБЛЕНО В УКРАЇНІ



# КВАНІЛ

цитиколін

Розчин для орального застосування



## НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ

ною диплегією та спастичною тетраплегією. 25 пацієнтам основної групи призначали цитиколін внутрішньом'язово у добовій дозі 10 мг/кг маси тіла щоденно протягом 3 міс, комбінуючи з фізіотерапією. Результати оцінювали за шкалою великих моторних функцій (Gross Motor Function Classification System — GMFCS) до та після лікування. Пацієнти контрольної групи отримували лише фізіотерапію. Результати дослідження свідчили про перевагу комбінованого лікування над ізольованою фізіотерапією в контексті покращення великих моторних функцій у дітей з церебральним паралічем та його високу безпеку в комбінованій терапії. Найвищий ефект від лікування відзначали у дітей із церебральним паралічем середньої тяжкості (2–3 рівні за GMFCS) (Nasif J., Kargar M., 2014).

### Нейропротекція у вітчизняній педіатрії

У вітчизняній науковій літературі перші публікації щодо застосування цитиколіну у дітей відзначають у 2007 г. Вивчали ефективність застосування цитиколіну в ранній відновний період при лікуванні гіпоксично-ішемічного ураження ГМ в недоношених дітей. Застосування цитиколіну в них обґрунтоване ймовірним патогенетичним позитивним ефектом препарату при гіпоксично-ішемічному ураженні ГМ. Досліджувану когорту становили 34 недоношених немовлят із терміном гестації 28–36 тиж та масою тіла 980–2500 г: основну групу — 17 дітей з явищами перивентрикулярного набряку чи внутрішньозлужочкового крововиливу, які отримували монотерапію цитиколіном в дозі 50–100 мг/добу перорально протягом 45 днів, контрольну групу — 17 дітей, які отримували ацетазоламід за схемою та вазоактивні препарати. Усі діти проходили клінічне обстеження за допомогою нейросонографії (НСГ). За результатами дослідження після завершення 45-денного курсу у дітей основної групи відзначали більш швидку нормалізацію м'язового тону порівняно з дітьми контрольної групи, більш швидке відновлення рефлексів спинального автоматизму, позитивну динаміку сухожильних рефлексів. За даними НСГ в основній групі реєстрували більш інтенсивне зменшення перивентрикулярного набряку та відновлення судинного тону порівняно з контрольною групою (Швейкина В.Б. і соавт., 2007).

У подальшому вивчали ефективність застосування цитиколіну в лікуванні при гіпоксично-ішемічному ураженні ГМ в недоношених дітей в умовах відділення реанімації, інтенсивної терапії та ранньої реабілітації. У дослідження включили 36 новонароджених, які отримували цитиколін в дозі 100 мг/кг/добу в 3 прийоми, але <300 мг/добу протягом 45 днів перорального застосування, а також 36 новонароджених контрольної групи, які отримували традиційне лікування. За результатами дослідження встановлено ефективність цитиколіну щодо нормалізації рівня свідомості, рухової активності, пасивного м'язового тону, а також прискорення редукції явищ перивентрикулярної ехогенності за даними

НСГ. У процесі лікування відзначали нормалізацію концентрації мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) у плазмі крові в дітей основної групи, що, на думку вчених, свідчить про більш інтенсивне та швидке зменшення вираженості процесів деструкції нейронів. Таку динаміку виявлених змін можна пояснити тим, що цитиколін дозволяє не лише підвищити рівень фосфоліпідів клітинних мембран, а саме фосфотидилхоліну, але й покращити енергетичний обмін у нейронах, знизити активацію перекисного окиснення ліпідів (Знаменська Т.К. і соавт., 2012).

Також вивчали ефективність цитиколіну при синдромі гіперактивності з дефіцитом уваги в 42 дітей віком 3–14 років. Контрольну групу становили 16 дітей, які отримували ноотропні препарати. На підставі оцінки динаміки клініко-інструментальних показників позитивні зрушення у 9,52% пацієнтів відзначали вже через 1 міс, у 28,57% — через 2 міс, а через 3 міс терапії виявлено позитивну динаміку у більшості хворих обох груп. Проте більш показовими були результати групи, де застосовували цитиколін. Одночасно встановлено поліпшення ЕЕГ-картини у 24 (92,31%) дітей основної групи (Бондарчук С.В. і соавт., 2009).

У Донецькому обласному дитячому центрі нейрореабілітації проведено річну програму клінічної апробації цитиколіну під керівництвом професора С.К. Євтушенка із включенням цього препарату в комплекс реабілітації 60 дітей віком 2 міс — 1 рік з наслідками перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, ранньою затримкою статомоторного і домовного розвитку, когнітивними порушеннями, загрозою розвитку церебрального паралічу, дітей, які мали аномалії розвитку ЦНС і прецеребральних судин, у тому числі недоношених, народжених із недостатньою масою тіла чи на малому терміні гестації. Цитиколін призначали дітям віком від 2 міс по 100 мг (1 мл суспензії) 2–3 рази на добу. Дозу підбирали індивідуально, залежно від реакції дитини на застосування препарату, маси тіла, ступеня недоношеності її незрілості. У ході дослідження виявлено, що оптимальний термін застосування цитиколіну становить 12 тиж. Цитиколін призначали дітям із неврологічним дефіцитом різного ступеня вираженості та з різними органічними ураженнями ЦНС: грубими аномаліями розвитку ГМ, функціональними порушеннями ЦНС, наслідками перивентрикулярної лейкомаляції у недоношених дітей у різні стадії організації. Позитивну динаміку відзначали у дітей всіх груп, що підтверджує ефективність цитиколіну як нейропротектора широкого спектра дії, його патогенетичну спрямованість, здатність забезпечувати комплексну нейропротекцію. Більш виражений прогрес спостерігали з боку когнітивної сфери у всіх дітей з розладами психоемоційного, домовного і мовного розвитку. Після проведення комплексної реабілітації зі включенням у курс цитиколіну відзначали виражене поліпшення з боку психоемоційної сфери: діти стали більш комунікабельними, емоційними, активніше вступали в контакт. У руховій сфері також виявлено позитивну динаміку з боку показ-

ників моторного розвитку: покращилися контроль голови, повороти, сидіння, вставання, ходьба, маніпуляції кистей рук. Відзначено тенденцію до нормалізації м'язового тону в кінцівках, збільшився обсяг спонтанної рухової активності. Однак найбільш виражений позитивний ефект як у руховій, так і в психоемоційній домовній сфері відзначали у глибоко недоношених дітей, дітей раннього віку. Учасникам цієї групи проводили НСГ у динаміці, при цьому відзначаючи її достовірні позитивні зміни: зменшення розмірів і вираженості інфільтрації в перивентрикулярних ділянках, а також у подальшому — зменшення обсягу кістозних дегенерацій в цих ділянках (Євтушенко С.К. і соавт., 2007).

### Висновки

Незважаючи на суперечливі погляди щодо застосування препаратів у новонароджених та немовлят, за даними аналізу вітчизняних та зарубіжних джерел літератури цитиколін має нейропротекторні властивості у дітей раннього віку з перинатальною патологією. Проте незначна кількість вітчизняних публікацій щодо застосування цитиколіну в педіатричній практиці свідчить про обмежену кількість необхідних досліджень цієї проблеми.

### Список використаної літератури

- Бондарчук С.В., Зубаренко А.В., Сокол Т.А.** (2009) Аналіз ефективності церасона при синдромі дефіцита уваги та гіперактивності у дітей. Міжнар. неврол. журн., 6: 16–18.
- Євтушенко С.К., Яновская Н.В., Євтушенко О.С., Лисовский Е.В.** (2007) Церасон як ефективний нейропротектор в ліченні і реабілітації дітей першого года жизни з органічними ураженнями ЦНС. Междунар. неврол. журн., 3(13): 21–25.
- Знаменська Т.К., Кирилова Л.Г., Швейкина В.Б.** (2012) Сучасний підхід до нейропротекторної терапії недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку. Совр. педиатр., 6: 98–102.
- Швейкина В.Б., Мартынюк В.Ю., Макарова Е.А.** (2007) Первый опыт применения цитиколіна (Церасона) при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у недоношенных детей. Соц. педиатр. реабилитол., с. 155–159.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F.** (2003) Citicoline decreases phospholipase A<sub>2</sub> stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. J. Neurosci. Res., 73(3): 308–315.
- Agut J., Font E., Sacristán A., Ortiz J.A.** (1983) Bioavailability of methyl-14C CDP-choline by oral route. Arzneimittelforschung, 33(7A): 1045–1047.
- Alvarez X.A., Laredo M., Corzo D. et al.** (1997) Citicoline improves memory performance in elderly subjects. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 19(3): 201–210.
- Cerio F.G., Lara-Celador I., Alvarez A., Hilaro E.** (2013) Neuroprotective therapies after perinatal hypoxic-ischemic brain injury. Brain Sci. 3(1): 191–214.
- Chen Y.C., Tain Y.L., Sheen J.M., Huang L.T.** (2012) Melatonin utility in neonates and children. J. Formos. Med. Assoc., 111(2): 57–66.
- Cowan F.** (2000) Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. Semin. Neonatol., 5(2): 127–140.
- Diaz-Atienza J., Company F.** (1998) Neurophysiologic abnormalities in developmental dysphasias and response to CDP-choline. Adv. Ther., 15: 8–13.



**Dinsdale J.R., Griffiths G.K., Rowlands C. et al.** (1983) Pharmacokinetics of <sup>14</sup>C CDP-choline. *Arzneimittelforschung*, 33(7A): 1066–1070.

**D'Orlando K.J., Sandage B.W.Jr.** (1995) Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol. Res.*, 17(4): 281–284.

**Drago F., Mauceri F., Nardo L. et al.** (1993) Effects of cytidine-diphosphocholine on acetylcholine-mediated behaviors in the rat. *Brain Res. Bull.*, 31(5): 485–489.

**Felderhoff-Mueser U., Bührer C.** (2005) Clinical measures to preserve cerebral integrity in preterm infants. *Early Hum. Dev.*, 81(3): 237–244.

**Franco-Maside A., Saamaño J., Gómez M.J., Cacabelos R.** (1994) Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 16(8): 597–607.

**Gonzalez F.F., McQuillen P., Mu D. et al.** (2007) Erythropoietin enhances long-term neuroprotection and neurogenesis in neonatal stroke. *Dev. Neurosci.*, 29(4–5): 321–330.

**Guo P.** (2009) Injection of acupoint to reduce incidence of cerebral palsy in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Sichuan J. Tradit. Chin. Med.*, 27(1): 112–114.

**Higdon J., Drake V.J., Delage B., Zeisel S.H.; Linus Pauling Institute, Oregon State University** (2015) Choline. Oregon State University (<http://pi.oregonstate.edu/mic/other-nutrients/choline>).

**Jambou R., El-Assaad F., Combes V., Grau G.E.** (2009) Citicoline (CDP-choline): What role in the treatment of complications of infectious diseases. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 41(7): 1467–1470.

**Kim S.H., Won S.J., Mao X.O. et al.** (2006) Molecular mechanisms of cannabinoid protection from neuronal excitotoxicity. *Mol. Pharmacol.*, 69(3): 691–696.

**Li A., Lv S., Yu Z. et al.** (2010) Simvastatin attenuates hypomyelination induced by hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Neurol. Res.*, 32(9): 945–952.

**Ma D., Hossain M., Chow A. et al.** (2005) Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann. Neurol.*, 58(2): 182–193.

**McLendon D., Check J., Cardeaux P. et al.** (2003) Implementation of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 111(4 Pt. 2): e497–e503.

**Meng E.** (2003) Early prevention of cerebral palsy from hypoxic ischemic encephalopathy by scalp acupuncture and acupoint injection. *Sichuan J. Tradit. Chin. Med.*, 21(11): 92–93.

**Nasiri J., Kargar M.** (2014) Combination of citicoline and physiotherapy in children with cerebral palsy. *Int. J. Prev. Med.*, 5(10): 1308–1313.

**Peng G.L., Chen T., Huang Z.Q., Zhang J.Y.** (2005) Effect of acupoint injection and massage on neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Sichuan J. Tradit. Chin. Med.*, 23(12): 103–104.

**Petkov V.D., Mosharraf A.H., Kehayov R. et al.** (1992) Effect of CDP-choline on learning and memory processes in rodents. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 14(8): 593–605.

**Qureshi I., Endres J.R.** (2010) Citicoline: a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties. *Nat. Med. J.*, 2(6): 11–25.

**Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E. et al.; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network** (2008) A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N. Engl. J. Med.*, 359(9): 895–905.

**Secades J.J., Frontera G.** (1995) CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 17(Suppl. B): 1–54.

**Secades J.J., Lorenzo J.L.** (2006) Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 28(Suppl. B): 1–56.

**Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A. et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network** (2005) Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 353(15): 1574–1584.

**Silveri M.M., Dikan J., Ross A.J. et al.** (2008) Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.*, 21(10): 1066–1075.

**Tian X., Gao H.** (2007) Citicoline for treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Yanan Univer. (Med. Sciences)*, 5(4): 62.

**Torrance H.L., Benders M.J., Derks J.B. et al.** (2009) Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B. *Pediatrics*, 124(1): 350–357.

**Wang J.** (2011) The neurobehavioral effect of citicoline on hypoxic ischemic encephalopathy in neonate. *China Med. Herald*, 8(18): 51–52.

**Warsiki E.** (2004) CDP choline (citicoline = nicholin) therapy on some cases of children with organic brain syndrome. *Folia Medica Indonesiana*, 40(1): 43–48.

**Weiss G.B.** (1995) Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci.*, 56(9): 637–660.

**Wong V., Cheuk D.K., Chu V.** (2013) Acupuncture for hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD007968.  
Одержано 10.08.2015

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників**

**Кваніліл розчин для орального застосування**

Р.п. № UA/13628/01/01 від 08.05.2014 р.

**Склад.** 1 мл розчину містить 100 мг цитиколіну натрію. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні препарати, психостимулятори. **Код АТС.** N06B X06. **Показання.** Гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування при ускладненнях і наслідках порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її наслідки. Неврологічні розлади (когнітивні, сенсорні, моторні), спричинені церебральною патологією дегенеративного та судинного походження. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Підвищений тонуус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** *Психічні розлади:* галюцинації; *з боку нервової системи:* сильний головний біль, запаморочення; *з боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія; *з боку дихальної системи:* диспное; *з боку травної системи:* нудота, блювання, діарея; *загальні розлади:* озноб, набряк, алергічні реакції, в тому числі висипання, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок.

**З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.**

**Зроблено в Україні**

**КВАНІЛ**  
ЦИТИКОЛІН  
Розчин для орального застосування

**НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ  
ТА ВІДНОВЛЕННЯ**

# Тестові запитання

(одна або декілька правильних відповідей на кожне запитання)

**1. Які препарати, на думку зарубіжних учених, володіють нейропротекторною дією і в перспективі можуть бути застосовані в педіатричній практиці:**

- алопуринол
- ксенон
- мелатонін
- статини
- антибіотики широкого спектра дії
- еритропоетин

**2. Який основний механізм дії більшості нейропротекторних лікарських засобів?**

- зниження активності синтезу фосфоліпідів
- збільшення накопичення жирних кислот у ділянці ішемії
- зменшення утворення токсичних вільних радикалів
- збільшення надходження кальцію до нейронів

**3. Яку роль відіграють фосфоліпіди в організмі?**

- беруть участь у синтезі вітаміну D
- є компонентом клітинних мембран, беруть участь у передачі нервового імпульсу
- є компонентом антиоксидантної системи
- беруть участь у синтезі простагландинів

**4. Важливим механізмом дії цитиколіну є підвищення синтезу:**

- фосфатидилсерину
- фосфатидилетаноламіну
- кардіоліпіну
- фосфатидилхоліну

**5. Більш інтенсивний синтез фосфоліпідів**

**при застосуванні цитиколіну відбувається у таких ділянках ГМ:**

- мозочок
- потиличні частки великих півкуль
- лобні частки великих півкуль
- чорна субстанція

**6. Метаболітами цитиколіну є:**

- аденін, гуанін
- холін, цитидин, уридин
- цитозин, тимін
- аланін, метіонін, пролін

**7. Функції холіну в організмі людини:**

- підтримання структурної цілісності та сигнальної функції клітинних мембран
- забезпечення синтезу ацетилхоліну і бетаїну
- зниження обміну серотоніну та норадреналіну
- донація метильних груп
- інгібування синтезу ацетилхоліну за принципом зворотного зв'язку

**8. Яку додаткову назву має холін?**

- вітамін B<sub>4</sub>
- вітамін C
- вітамін B<sub>6</sub>
- вітамін B<sub>1</sub>

**9. Цитиколін — сировина для синтезу нейромедіатору:**

- серотоніну
- норадреналіну
- ацетилхоліну
- дофаміну
- гамма-аміномасляна кислота

**10. Основний шлях виведення цитиколіну:**

- через шкіру
- через легені
- через нирки

- через ШКТ
- зі слиною

**11. Яка кількість цитиколіну виводиться із сечею:**

- 16%
- 12%
- 10%
- 8%
- 3%

**12. Після внутрішньовенного введення біодоступність цитиколіну становить:**

- близько 92%
- 70–75%
- 50–60%
- 35–40%
- 10–15%

**13. При застосуванні цитиколіну рівень вивільнення дофаміну**

- підвищується
- знижується
- не змінюється

**14. За даними досліджень цитиколін впливає на показники ЕЕГ таким чином:**

- підвищує  $\alpha$ -активність
- знижує  $\alpha$ -активність
- не впливає ніяк
- знижує  $\beta$ -активність
- підвищує  $\beta$ -активність

**15. За даними вітчизняних дослідників під впливом цитиколіну відбувається нормалізація концентрації такої речовини у мозку:**

- нейропептид Y
- субстанція P
- білок s100
- глутамат
- мозковий нейротрофічний фактор (BDNF)

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

## Контактные данные:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_