

Эффективная комбинированная нейропротекция в лечении цереброваскулярной патологии

Ю.В. Гавалко*, Клименко О.В.

*ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Резюме. В обзорной статье представлены результаты исследования работ, в которых оценивали влияние цитиколина, магния и их комбинации при инсульте. Далеко не всегда метаболические препараты оправдывают ожидания, и часто для повышения эффективности лечения врач использует комбинацию средств, что неизбежно приводит к полипрагмазии и, соответственно, увеличению количества побочных явлений. В этой связи особый интерес вызывает комбинация цитиколина с магнием. Эффективность и безопасность цитиколина и магния доказана во многих экспериментальных и клинических работах. В последнее время, внимание клиницистов привлекло совместное использование хелатных соединений магния с цитиколином, что может способствовать повышению безопасности и эффективности цитопротекции для пациентов. В этой связи, обращает на себя внимание нейропротектор ЦитоВел («ФарКоС», Украина), который сочетает в себе цитиколин и магний, и являясь хелатным соединением, обеспечивает высокую биодоступность этих молекул. Таким образом, использование хелатных комплексов магния глюконата с цитиколином, можно считать патогенетически обоснованным и эффективным в лечении цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, инсульт, нейропротектор, цитиколин, ЦитоВел.

Во всем мире отмечается значительный рост цереброваскулярной патологии и количества смертей от них. Так, ежегодно от инсульта умирают более 6 млн человек в мире [3, 33]. В Украине количество инсультов составляет 100-110 тыс. в год, а инвалидизация после него достигает 3,2 на 10 000 населения. Это привело к тому, что инсульт занимает 1-е место среди причин инвалидности в нашей стране [1, 2, 8].

Определяющим для формирования резидуального неврологического дефекта, степени адаптации и функциональной компенсации больных является восстановительный период инсульта. Однако процессы, запущенные в первые часы заболевания, прежде всего механизмы программированной клеточной смерти – апоптоза, нарушения микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера сохраняют свою значимость. Эти процессы обусловлены регрессом отека, абсорбцией

некротизированных тканей, коллатеральным кровообращением в зоне повреждения. [1, 2]. Стратегия восстановительного лечения включает в себя нейропротекцию для метаболической защиты мозга от гипоксии и отсроченных эффектов ишемии. Нейропротекция по своей сути представляет собой вмешательство (медицинский препарат), которое прекращает или замедляет процессы, ведущие к необратимому повреждению ткани мозга. Нейропротекция считается одной из наиболее перспективных стратегий, которые могут играть самостоятельную роль, как в остром так и в восстановительном периоде [25]. Важным ее преимуществом является возможность раннего применения.

Механизмы нейропротекции

Существует два вида нейропротекции: первичная и вторичная. Для первичной нейропротекции применяют препараты, способ-

© Ю.В. Гавалко*, Клименко О.В.

ные быстро прерывать глутамат-кальциевый каскад, что необходимо для коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем и активации естественных тормозных процессов. Вторичная нейропротекция представляет собой, прежде всего, антиоксидантное воздействие [22].

Первичную нейропротекцию следует начинать с момента развития заболевания на протяжении как минимум 3 сут., особенно активно в первые 12 ч. Антагонисты NMDA-рецепторов были первыми нейропротективными препаратами, для которых в экспериментальных условиях была установлена способность выражено (до 70%) ограничивать область инфаркта за счет сохранения жизнеспособности зоны «ишемической полутени». К настоящему времени были получены данные об эффективности препаратов магния, глицина, применение которых ускоряет регресс расстройств сознания и других общемозговых симптомов, признаков отека мозга, очагового дефекта, улучшает восстановление нарушенных неврологических функций [31].

В последнее время все большее значение уделяется вторичной нейропротекции, учитывая то, что, как уже было сказано выше, способность ткани мозга к выживанию в зоне «ишемической полутени» может сохраняться до 36-72 ч. Вторичная нейропротекция направлена на борьбу с отдаленными последствиями ишемии и прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, к которым относят избыточный синтез оксида азота и оксидативный стресс; активацию микроглии и связанный с нею дисбаланс цитокинов, иммунные сдвиги, локальное воспаление, нарушение микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера; трофическую дисфункцию и апоптоз. К основным направлениям вторичной нейропротекции, помимо антиоксидантной терапии, также относятся: торможение местной вос-

палительной реакции (антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии), улучшение трофического обеспечения мозга (нейротрофины), нейроиммунотуляция (нейропептиды), регуляция рецепторных структур (ганглиозиды) [32]. Одним из перспективных направлений нейропротекции в последнее время считают максимальное сохранение фосфолипидов, как важного структурного элемента мембран [33].

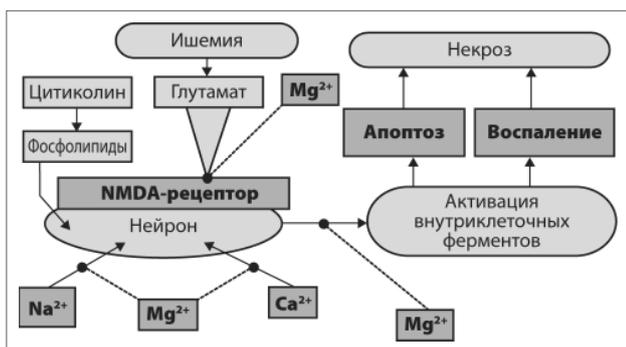
Такой эффект обеспечивают предшественники холина – экзогенные вещества, которые в организме превращаются в холин и способствуют сохранению, восстановлению и образованию *de novo* фосфолипидов мембран, а также некоторых важных нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин и дофамин.

Клинически доказанная эффективность производных холина

Эффективность производных холина при нарушении мозгового кровообращения доказана во многих работах. В частности в эксперименте показано, что он уменьшает размеры ишемического повреждения мозга, а также снижает активацию апоптоза при транзиторной ишемии и в зоне ишемической полутени [24, 30]. А введение производных холина в дозе 1000 мг/кг через 30 мин., 24 и 48 часов после инсульта оказалось также эффективно как и тромболитичес [23]. В систематическом анализе работ с использованием цитиколина показано, что он действительно уменьшает размеры инсульта и уменьшает неврологический дефицит [7].

Также проведено много клинических исследований. Абсолютное большинство из них подтверждает положительный эффект использования цитиколина при инсульте. Так, в 1988 г. Tazaki et al. провели в Японии многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание (Japanese cooperative trial) с участием 272 пациентов. Уже на 14-й день от начала заболевания отмечалось значимое улучшение по японской шкале комы (Japanese Coma Scale) у 52% больных, получавших цитиколин по сравнению с 26% больных из контрольной группы ($p < 0,01$) [32].

В 1990-х гг. в Северной Америке было проведено 4 многоцентровых рандомизированных клинических испытания цитиколина при остром и подостром инсульте, в которых приняло участие 1652 пациента. Всем участникам



лечение (цитиколин или плацебо) было назначено в первые 24 часа от начала заболевания. Лечение цитиколином оказалось безопасным: серьезных неблагоприятных событий в группе цитиколина не зарегистрировано, а частота побочных эффектов была сопоставима с плацебо. Результаты этих исследований показали, что цитиколин может противодействовать росту объема инфаркта мозга, лечение цитиколином позволяет снизить инвалидизацию пациентов, повысить вероятность полного или практически полного восстановления, а также цитиколин безопасен при введении на догоспитальном этапе кандидатам для тромболизиса, поскольку не повышает частоту кровотечений на фоне использования альтеплазы [9, 10, 11, 31].

Хотя в одном из последних многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ICTUS (от англ. International Citicoline Trial on acUte Stroke) с включением 2298 пациентов с острым инсультом, цитиколин не показал отличий по степени восстановления через 3 месяца [15]. Однако, высокая безопасность цитиколина и эффективность показанная во многих других исследованиях свидетельствует о возможности его использования у таких пациентов, а причины неудачи при использовании цитиколина в данном исследовании нуждаются в дальнейшем изучении.

Учитывая доказанную эффективность цитиколина в контролируемых исследованиях и мета-анализах у пациентов с острым ишемическим инсультом, информация о нем внесена в национальные рекомендации по лечению инсульта Шотландии [27], Испании [17], а также международные Европейские рекомендации по лечению инсульта и транзиторной ишемической атаки 2008 г. [22].

Комбинация холина с магнием в нейропротекторной терапии

Вместе с тем, значительный интерес в неврологии многие годы вызывает использование препаратов магния, поскольку в основе гипоксического повреждения нейронов лежит его дефицит [2]. Так при остром ишемическом инсульте развивается тяжелый энергодифицит, приводящий к гибели клеток. Магний же является активатором синтеза АТФ, стабилизатором клеточной мембраны, а также природным антагонистом ионов кальция и NMDA-

рецепторов, играющих первоочередную роль в запуске механизмов апоптоза [44]. Кроме этого, магний уравнивает работу системы гемостаза, предупреждая повышенное тромбообразование. Именно это определяет высокую смертность у больных острым ишемическим инсультом при наличии дефицита магния [43].

Так в исследовании FAST-MAG (The Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium) было установлено, что введение 4 г Mg (20 мл 20% MgSO₄) достаточно эффективно при начале лечения инсульта (в первые 12 ч от развития). Роль ионов магния показана и в предупреждении повреждения мозга при хронической ишемии мозга. Применение препаратов магния способствует вазопротекции, снижению уровня липидов в крови, что ограничивает прогрессирование атеросклеротического поражения, при этом снижается чувствительность сосудов к вазоспастическим воздействиям, нормализуется артериальное давление. Доказательством этому служит выявленный низкий уровень магния в сыворотке крови у пациентов с распространенным атеросклерозом периферических артерий, что указывает на необходимость у них коррекции концентрации магния [7].

Таким образом, широкое применение препаратов магния обусловлено их универсальным множественным влиянием на процессы нейро-, вазопротекции и нейропластичности, что в целом и составляет неотъемлемую часть терапевтических и профилактических мероприятий как у пациентов, так и лиц, находящихся в группе риска развития цереброваскулярной патологии [4].

Исходя из этого, возникает вопрос о целесообразности комбинирования нейропротекторов с различным механизмом действия – цитиколина и магния. И в 2007 году Bai Y. и соавт. опубликовали результаты своей работы, в которой оценили влияние цитиколина, магния и их комбинации при инсульте. Оказалось, что как цитиколин, так и магний способствовали значительному уменьшению размеров очага некроза и активации апоптоза, однако их комбинация была еще более эффективна по сравнению с каждым компонентом отдельно ($p < 0,05$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что сочетание цитиколина и магния имеет синергетический эффект, и, тем самым, позволяет повысить эффективность обоих препаратов [6].

Несмотря на большое количество нейропротекторов на нашем фармацевтическом

рынке, проблема выбора нейропротектора остается актуальной. И это связано, в первую очередь, с поиском более эффективных и безопасных форм для пациента. Поэтому особый интерес вызывает появление новой отечественной комбинации – ЦитоВел. Это комбинированный нейропротектор, в состав которого входит хелатное соединение магния глюконата с цитиколином натрия. Такая комбинация позволяет обеспечить нейропротекторный, антиоксидантный, анксиолитический, нейрометаболический и др. эффекты [7]. ЦитоВел является уникальным средством уже по своему химическому составу, поскольку в данном нейропротекторе использованы не обычные соли, а хелатные соединения. Хелаты относятся к классу координационных соединений и имеют особенные физико-химические и биологические свойства, обусловленные наличием хелатного цикла. Обычное соединение необходимо связать его с частицами пищи в желудке, прежде чем оно может быть использовано. С возрастом, этот процесс, становится менее эффективным и наш организм не узнает минерал, как вещество, необходимое для усвоения и отказывается его использовать [32, 24].

Структура хелатов практически идентична природной структуре – вот почему хелаты биологически активны и отличаются прекрасной усваиваемостью [32]. Хелатные соединения представляют собой комплексное соединение аминокислот с ионами минералов и находясь в оболочке аминокислоты, не требуют дополнительных превращений в организме, они являются готовыми к использованию и транспортировке клетками эпителия тонкой кишки, где происходит основной процесс усвоения [25].

Важным критерием при выборе тактики лечения является удобство выбранной формы для пациента в восстановительном периоде. Особенно остро стоит этот вопрос в позднем восстановительном периоде, когда более целесообразным является переход с инъекционных на твердые лекарственные формы [19]. Этот переход может быть затруднен для пациентов, что заставляет клиницистов обратить свое внимание на новые формы. Новая комбинация магния глюконата с цитиколином натрия – ЦитоВел, выпускается в форме порошка в саше-пакетиках, чем отличается от уже известных лекарственных средств и способствует повышению комплайенса в лечении пациентов в восстановительном периоде.

Выводы

Таким образом, применение комбинации цитиколина и магния при церебральной дисфункции, согласно литературным данным, может обеспечить повышение эффективности нейропротекторной терапии.

Использование хелатных комплексов магния глюконата с цитиколином в новой форме является более целесообразным, так как позволит быстрее достичь ожидаемого эффекта и увеличить комплайенс лечения у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Список использованной литературы

1. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / М.: МЕД-пресс-информ, 2005. – 688 с.
2. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. - М., 2005 - С.231-302.
3. Adams H.P., Adams R.J., Brott T. et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American stroke association / Stroke, 2003. - V.34. - P.1056-1083.
4. Alvarez-Sabrin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke / Stroke. 2011. - Vol.42. - S40-S43.
5. Bagdas D., Sonat F.A., Hamurtekin E. et al. The antihyperalgesic effect of cytidine-5'-diphosphate-choline in neuropathic and inflammatory pain models / Behav Pharmacol., 2011. - Vol.22, №5-6. - P.589-598.
6. Bai Y., Zhang L., Hou Y. et al. The effects of combined citicoline and magnesium sulfate on infarct size and expression of caspase-3 after focal cerebral ischemia in rats / Pharmaceutical Care and Research, 2007. - Vol.7, №1. - P.28-31.
7. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial / J. Neurochem., 2012. - Vol.123, №2. - P.217-225.
8. Chalmers J., Chapman N. Chalmers J. Progress in reducing the burden of stroke / Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2001. — V.28. — P.1091-1095.
9. Clark W., Warach S., Pettigrew L. et al. A randomized dose response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients / Neurology. 1997. - Vol.49. - P.671-678.
10. Clark W., Wechsler L., Sabounjian L., Schwiderski U. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg Citicoline in acute ischemic stroke patients / Neurology. 2001. - Vol.57. - P.1595-1602.
11. Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment / Expert Opin. Pharmacother. 2009. - Vol.10, №5. - P.839-846.
12. Cobo E., Secades J.J., Miras F. et al. Boosting the chances to improve stroke treatment / Stroke. 2010. - Vol.41. - P.143-150.
13. 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. - Vol.9, №1. - P.17-31.
14. Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study / *Clin Interv Aging*, 2013. - Vol.8. - P.131-137.
 15. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) / *Lancet*, 2012. - Vol.380, №9839. - P.349-357.
 16. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010 / *Stroke*. 2011. - Vol.42. - S36-S39.
 17. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Sanidad, 2008.
 18. Fioravanti M., Buckley A.E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment / *Clin. Interv. Aging*. 2006. - Vol.1. - P.247-251.
 19. 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. - Vol.2. - CD000269.
 20. Garcia-Cobos R., Frank-Garcia A., Gutiérrez-Fernández M., Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative / *J. Neurol. Sci.* 2010. - Vol.299. - P.188-192.
 21. Gavrilova S.I., Fedorova Ia.B., Kalyn Ia.B. et al. Ceraxon (citicoline) in the treatment of the mild cognitive impairment syndrome / *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*, 2011. - Vol.111, №12. - P.16-20.
 22. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. European Stroke Organization, 2008.
 23. Gutiérrez-Fernández M., Leciñana M.A., Rodríguez-Frutos B. et al. CDP-choline at high doses is as effective as i.v. thrombolysis in experimental animal stroke / *Neurol. Res.* 2012. - Vol.34, №7. - P.649-656.
 24. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B. et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke / *Neurochem Int.*, 2012. - Vol.60, №3. - P.310-317.
 25. Gutiérrez M., Merino J.J., de Lecicana M.A., Díez-Tejedor E. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in ischemic stroke / *Cerebrovasc. Dis.* 2009. - Vol.27, Suppl.1. - P.177-186.
 26. Leon-Jimenez C., Chiquete E., Cantu C. et al. Citicoline for acute ischemic stroke in Mexican hospitals: a retrospective postmarketing analysis / *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 2010. - Vol.32, №5. - P.325-330.
 27. Management of patients with stroke or TIA: Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008.
 28. Ortega G., Jacas C., Quintana M. et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke / *Cerebrovasc. Dis.* 2010. - Vol.29, Suppl. 2.- P.268.
 29. Putignano S., Gareri P., Castagna A. et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome / *Clin. Interv. Aging*, 2012. - Vol.7. - P.113-118.
 30. Sahin S., Alkan T., Temel S.G. et al. Effects of citicoline used alone and in combination with mild hypothermia on apoptosis induced by focal cerebral ischemia in rats / *J. Clin Neurosci.*, 2010. - Vol.17, №2. - P.227-231.
 31. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair / *Rev. Neurol. Dis.* 2008. - Vol.5, №4. - P.167-177.
 32. 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. - Vol.19. - P.211-216.
 33. Wolf C.D.A., Giroud M., Kolomisky-Rabas P. et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe / *Stroke*, 2000. - V.31. - P.2074-2079.
 34. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - М.: МЕДпресс-информ, 2008.
 35. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2007. - Том 1, №2. - С. 22-28.

Надійшла до редакції 25.11.2014 р.