

О.Є. Коваленко, д.мед.н., професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України, м. Київ

Переваги застосування цитиколіну в нейропротекторній терапії при черепно-мозкових травмах

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є одним із найбільш руйнівних типів ушкоджень головного мозку і може призвести до неврологічного та когнітивного дефіциту різного профілю, а в найтяжчих випадках – до смерті. Значну частину глобального тягаря травм становить саме ЧМТ, адже від її наслідки торкаються не лише постраждалого. Удосконалення схем фармакотерапії пацієнтів із ЧМТ є актуальним завданням сучасної медицини, особливо в умовах воєнного стану, коли значно зростає частота травматичного ушкодження головного мозку.

Поширеність ЧМТ сягає масштабу епідемії (Wang et al., 2018). Зокрема, 2016 року було зафіксовано 27,08 млн нових випадків у світі, що становить 369 на 100 тис. осіб (GBD, 2016). ЧМТ трапляються в осіб різних вікових груп: у похилому віці – переважно через падіння, у молодих осіб – через дорожньо-транспортні пригоди або нещасні випадки, пов'язані зі спортом та роботою (James, 2020; Secades, 2021).

З урахуванням порушень свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ), тяжкості неврологічного дефіциту ЧМТ класифікують на легкі, помірні та тяжкі. Як зазначають дослідники, такі категорії є прогностичними щодо віддаленого результату (James, 2020; Bogoslovsky, 2017). Частка тих, хто вижив після травм голови середнього або важкого ступеня, залежно від ступеня розладу функцій органів і систем організму має обмеження життєдіяльності, що зумовлює тягар ЧМТ для охорони здоров'я та економіки (James, 2020; Lorenz, 2021; Fu, 2016). Окремим випадком ураження головного мозку є контузія. Через бойові дії на території України діагноз «контузія» нині встановлюють дуже часто. Контузією називають загальне ураження всього організму внаслідок різкого механічного впливу. Найтяжчим є перебіг контузії головного мозку, для якої характерний розвиток як загальних (непритомність, порушення дихання, кровообігу тощо), так і пов'язаних із локалізованим ураженням мозкової тканини порушень. Патомеханічний процес найчастіше викликає струс головного мозку (еквівалентна назва – легка ЧМТ). Міжнародна назва наслідків струсу від дії вибухової хвилі – посткомоційний синдром.

Особливості патогенезу ЧМТ

Для пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) внаслідок ЧМТ або контузії характерне початкове вогнищеве чи дифузне ураження головного мозку з подальшим вторинним залученням численних патофізіологічних каскадів, як-от нейрозапалення, ішемія, окиснювальний стрес, ексайтотоксичність і набряк мозку (Dewan, 2018; Capizzi, 2020; Peart, 2017). Серед біохімічних механізмів, залучених до патофізіології ЧМТ, важливу роль відіграють порушення цілісності клітинної мембрани і порушення метаболізму фосfolіпідів та їхні наслідки (Adibhatla, 2007; Javaid, 2021; Maas, 2008). Важливість ролі ліпідів у клітині для передачі сигналів була підтверджена за багатьох захворювань ЦНС, що супроводжуються порушеннями регуляції обміну речовин як ключового чинника патофізіології (Adibhatla, 2007). Холін-вмісні фосfolіпіди залучені до підтримки структурної цілісності нейрональних і гліальних клітин і одночасно є важливим компонентом біохімічних шляхів передачі, як-от холінергічна нейротрансмісія в мозку (Javaid, 2021).

Аспекти лікування пацієнтів із ЧМТ

Натепер не затверджено схвалених FDA підходів до терапії будь-яких форм ЧМТ (Wang et al., 2018). Щодо монотерапевтичних втручань, спрямованих на один аспект патофізіологічної ланки ЧМТ, у клінічних випробуваннях було продемонстровано незадовільні результати (Lynch et al., 2023). Національний інститут вивчення неврологічних розладів та інсультів США (NINDS) 2008 року рекомендував дослідження комбінованої терапії, зокрема різних фармакологічних та/або нефармакологічних втручань, щоб краще зрозуміти вплив на багатфакторну патофізіологію ЧМТ. Комбінована терапія спочатку виглядала перспективною, хоча результати її були неоднозначними: деякі дослідження продемонстрували користь, тоді як інші не підтвердили значущого ефекту порівняно з окремими методами лікування (Margulies et al., 2016). Дослідники припустили, що «ідеальний» план лікування передбачає не лише поєднання терапевтичних заходів із різними механізмами, а й те, що розвиток

патофізіології вторинної ланки може відігравати різну роль після перенесеної ЧМТ (Somayaji et al., 2018). Основною метою лікування пацієнтів із ЧМТ є зменшення тяжкості її наслідків і поліпшення стану після одужання. Розуміння складної патофізіології ЧМТ та застосування відповідних втручань можуть покращити кінцеві результати лікування та сприятимуть зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із травматичним ушкодженням головного мозку (James, 2020). Як нейропротекторна стратегія, терапевтичний підхід, оснований на захисті та регенерації клітинних мембран і нормалізації ліпідного обміну, вважається потенційно корисним.

Сьогодні ведення пацієнтів із наслідками ЧМТ покладається не тільки на неврологів, а й першочергово на сімейних лікарів, які також можуть з успіхом призначати цитиколін.

Ефективність цитиколіну

Цитиколін (цитидин-5'-дифосфолінін, або ЦДФ-холін) є компонентом нормального метаболізму людини як проміжний продукт синтезу фосфатидилхоліну, основного фосfolіпиду в нейрональних клітинних мембранах. Незалежно від шляху введення, перорального чи парентерального, цитиколін розщеплюється на два основні компоненти: цитидин і холін. Абсорбція за перорального застосування є майже повною, а біодоступність – приблизно така сама, як і за внутрішньовенного введення. Цитиколін здатний відновлювати цілісність гематоенцефалічного бар'єру (Le Poncin-Lafitte et al., 1986). Після потрапляння в ЦНС цитиколін долучається до фосfolіпідної фракції нейронів, посилює мембранний біосинтез фосфатидилхоліну, поліпшує енергетичний метаболізм мозку та сприяє зменшенню утворення шкідливих вільних жирних кислот і вільних радикалів; може модулювати рівні різних нейромедіаторів, як-от ацетилхолін, дофамін і норадреналін. Завдяки цим біохімічним властивостям цитиколін продемонстрував нейропротекторну дію за гіпоксичних та ішемічних станів головного мозку. У разі ішемії цитиколін може збільшувати метаболізм глюкози та знижувати рівень лактату в мозку (Watanabe et al., 1975). В експериментальних дослідженнях підтверджено здатність цитиколіну відновлювати активність мітохондріальної АТФази і мембранної $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, а також сприяти нормалізації активності фосfolіпази А2, результатом чого є прискорення реабсорбції набряку мозку, пригнічення апоптозу, поліпшення нейропластичності та нейрогенезу. Завдяки фармакокінетичним характеристикам цитиколін слід розглядати як потенційно корисний препарат для лікування пацієнтів із ЧМТ, який може також чинити позитивний вплив на показники незалежності від сторонньої допомоги у цій популяції хворих (Secades, 2014).

У систематичному огляді J.J. Secades et al. (2019) вивчали переваги та безпеку терапії цитиколіном у пацієнтів із ЧМТ. Аналіз охоплював дані 37 досліджень із залученням майже 2 тис. 800 пацієнтів, яким було діагностовано ускладнений легкий ступінь ЧМТ (що визначався як 13–15 балів за ШКГ та наявні ураження за даними комп'ютерної томографії), помірний (9–12 балів за ШКГ) і тяжкий ступінь ЧМТ (3–8 балів за ШКГ). Лікування цитиколіном в усіх випадках починалося протягом перших 24 год після травми і було пов'язане зі значущим поліпшенням рівня незалежності. Не виявлено жодних проблем щодо безпеки терапії. Ці дані збігаються з висновками попереднього метааналізу (Secades, 2014). За результатами аналізу даних 12 клінічних досліджень серед осіб із легкою та тяжкою ЧМТ, які отримували цитиколін у гострій фазі, підтверджено значуще підвищення рівня самостійності пацієнтів. У дослідженні Н. Trimmel et al. (2018) зафіксовано виразне зниження рівня смертності серед пацієнтів із тяжкою ЧМТ, які отримували цитиколін.

Висновки

У пацієнтів із помірною та тяжкою ЧМТ додавання цитиколіну до стандартної терапевтичної схеми може сприяти скороченню терміну перебування в лікарні та поліпшенню кінцевого результату лікування завдяки підвищенню рівня незалежності пацієнта. Як зазначають J. Secades et al. (2019), нейропротекторну дію цитиколіну не варто обмежувати застосуванням лише в пацієнтів із ЧМТ. Позитивний плейотропний вплив препарату на механізми, залучені до розвитку ЧМТ, може бути використаний для стратегій нейропротекторного лікування за інших неврологічних захворювань, зокрема когнітивних ускладнень COVID-19, деменцій, контузій. У Кокранівському огляді оцінювання ефективності цитиколіну в осіб похилого віку з поведінковими та когнітивними розладами продемонстровано нижчу частоту виникнення побічних ефектів при лікуванні цим препаратом порівняно з плацебо (Fioravanti et al., 2005). Переваги застосування цитиколіну в поєднанні зі стандартним лікуванням хворих неврологічного профілю є безсумнівними, незалежно від дозування та способу введення (перорального або парентерального).

На фармринку України препарат цитиколіну представлено під торговельною назвою **Раноцит**. Він випускається у лікарських формах розчину для ін'єкцій та розчину для перорального застосування. Біодоступність після



О.Є. Коваленко

перорального застосування препарату є такою самою, як і за внутрішньовенного введення, а наявність різних форм лікарського засобу підвищує комплаєнтність лікування. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін виявляє протинабрякову властивість, які сприяють реабсорбції набряку мозку, а також має профілактичний нейропротекторний вплив за фокальної ішемії головного мозку. Призначення **Раноциту** у комплексній терапії захворювань неврологічної системи, зокрема й гострих уражень головного мозку при ЧМТ або інсульті, сприяє швидшому відновленню пацієнта та зменшує ризики розвитку інвалідності.

Підготувала **Ольга Загора**

Раноцит

ЦИТИКОЛІН

НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ¹ при:

- Інсульті та його ускладненнях і наслідках¹
- Черепно-мозковій травмі ті її неврологічних ускладненнях¹
- Когнітивних порушеннях¹

ОДНА МОЛЕКУЛА — 2 ФОРМИ ВИПУСКУ¹

Внутрішньом'язово, внутрішньовенно, болосно протягом 3–5 хв. або краплинно 40–60 кр./хв.¹

Приймати перорально, безпосередньо з флакона або розводити у піскляній воді (120 мл), незалежно від вживання їжі, в 2–3 прийоми¹

НОВА форма випуску

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг

500–2000 мг на добу

Розчин оральний, 1000 мг

Раноцит, розчин оральний. Склад. Діюча речовина: цитиколін; 1 мл розчину містить цитиколін (у формі цитиколіну хлориду) 100 мг; допомірні речовини: сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420); гліцерин; метилпарагидроксибензоат (Е 218); пропілпарагидроксибензоат (Е 214); натрію цитрат дигідрат; сорбін натрію; натрію бензоат; калію сорбат; кислота лимонна, моногідрат; вода очищена. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушення мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушення мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допомірних речовин лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Розчин приймати безпосередньо з флакона або розводити у піскляній воді (120 мл), незалежно від вживання їжі. Рекомендована доза для дорослих становить від 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) на добу; яку слід розподілити на 2–3 прийоми, залежно від тяжкості симптомів. Дозування та термін лікування залежить від тяжкості уражень мозку та встановлюється лікарем індивідуально. Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози. **Діти.** Дітям застосування лікарського засобу дітям обмежені. **Побічні реакції.** Виявляються дуже рідко (<1/10000). З боку нервової системи: слабкий головний біль, вертіль, сонливість. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. **Загальні реакції:** озноб. **Р.П.** UA/18790/01/01 Наказ МОЗ №11225 із змінами від 16.06.2021. **Виробник:** УОРПД МЕДИЦИН ІНЧ САН. ВЕ ТУДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник:** УОРПД МЕДИЦИН ЛТД. **Раноцит, розчин для ін'єкцій.** Склад. 1 ампула (4 мл) розчину містить цитиколін (у формі хлориду) 1000 мг або 1000 мг; допомірні речовини: натрію гідроксид, кислота хлоридна, кислота хлоридна концентрована, вода для ін'єкцій. **Фармакокінетика.** Цитиколін добре абсорбується після перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення. За рахунок цього значно збільшуються рівні холіну в плазмі крові. Абсорбція після перорального прийому практично повна, і його біодоступність приблизно така ж, як після внутрішньовенного введення. **Показання, протипоказання та побічні реакції однакові для оральної та ін'єкційної форм.** **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне застосування у формі повільної внутрішньовенної ін'єкції (протягом 3–5 хвилин залежно від призначеної дози) або внутрішньом'язовою (40–60 крапель на хвилину). Рекомендована доза для дорослих — 500–2000 мг/добу, залежно від тяжкості стану хворого. Максимальна добова доза — 2000 мг. При гострих та невідкладних станх максимальний терапевтичний ефект досягається при застосуванні цитиколіну у перші 24 години. Термін лікування залежить від перебігу хвороби та визначається лікарем. Лікарський засіб створений у формі внутрішньовенного і внутрішньом'язового розчину, а також із енергетичними розчинами глюкози. Даний розчин призначений для розведення застосування. Його необхідно вводити одразу ж після розведення ампули. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** UA/16012/01/01 Наказ МОЗ №1536 із змінами від 23.03.2022. **Виробник:** К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. **Заявник:** ТОВ «УОРПД МЕДИЦИН», Україна.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції до медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих закладів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадзору за тел.: +38 097 693 71 18 | farmaco nadzor@wblaktina.ua.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Раноцит, розчин оральний та Раноцит, розчин для ін'єкцій.

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua