

УДК 616.858-085.21

ЦИТИКОЛИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

С.Б. Саютина, В.В. Шпрах, Н.Ю. Рожкова

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
(664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100)

Ключевые слова: ноотропы, леводопы, унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений болезни Паркинсона.

Проведено клиническое изучение эффективности и переносимости цитиколина в комплексной терапии болезни Паркинсона. Назначение цитиколина (600 мг в сутки в течение 30 дней) пациентам, получавшим базовую терапию противопаркинсоническими препаратами, приводило к достоверному уменьшению ригидности, брадикинезии и улучшению речи.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основным методом лечения которого является заместительная дофаминергическая терапия. В последние годы появляется все больше данных о возможностях ноотропного лечения для дополнительной коррекции двигательных и немоторных расстройств. К сожалению, в настоящее время ни один препарат не доказал свою способность влиять на темп прогрессирования БП. Однако отдельные ноотропы продемонстрировали способность улучшать двигательные, когнитивные функции и повседневную активность пациентов [1, 3–5]. Большой интерес представляют ноотропные препараты, обладающие комплексным действием, способные позитивно влиять на дофаминергический обмен, стабилизировать клеточные мембраны, замедлять процесс гибели нервной клетки. К числу таких препаратов можно отнести цитиколин.

Цитиколин – эндогенный мононуклеотид цитидин 5'-дифосфохолин, участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран. Нарушения метаболизма фосфолипидов и повреждение мембран лежат в основе эксайтотоксического каскада и запуска механизмов апоптоза при нейродегенерации, ишемии и травме головного мозга. С точки зрения патогенетических механизмов БП особый интерес представляют экспериментальные данные, свидетельствующие о способности цитиколина оказывать нейропротективное действие на черную субстанцию. Позитивное влияние препарата на нейротрансмиттерные системы характеризуется увеличением концентрации дофамина в полосатом теле, что обусловлено увеличением активности тирозингидроксилазы и подавлением обратного захвата дофамина в синапсе. Снижение обратного захвата дофамина синапсами объясняют структурным изменением нейрональных мембран на уровне фосфолипидов [4]. Улучшение дофаминергического обмена на фоне лечения цитиколином при БП были подтверждены и в клинических исследованиях, что проявлялось двигательным улучшением пациентов и возможностях снижения суточной дозы

леводопы [4, 7, 8, 10, 11]. Однако эти исследования проводились в 80–90-х годах прошлого столетия, т.е. до введения современных диагностических критериев БП и традиционно используемых в настоящее время клинических исследовательских шкал. Кроме этого, в упомянутых работах не отражены результаты влияния цитиколина на когнитивные и аффективные сферы, что имеет немаловажное значение с учетом способности препарата улучшать интеллектуально-мнестические функции.

Целью настоящего исследования явился комплексный анализ клинической эффективности и переносимости цитиколина у пациентов с БП.

Материал и методы. Проведено обследование 62 пациентов (в т.ч. 39 мужчин) в возрасте от 40 до 80 лет, страдавших БП 2–3-й стадии по шкале Хен–Яра (средний возраст $63,5 \pm 9,6$ г., стадия по шкале Хен–Яра – $2,66 \pm 0,45$, длительность БП – $5,6 \pm 1,8$ г.). Все пациенты получали заместительное лечение (препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов) и имели стабильный ответ на дофаминергическую терапию в течение двух предыдущих месяцев. В исследование не включали лиц с декомпенсированными соматическими заболеваниями, психотическими симптомами (психоз, галлюцинации, бред) и лиц, принимавших менее чем за 8 недель до исследования другие ноотропные средства. Пациенты были разделены на две группы:

1-я группа – 32 человека, принимавшие цитиколин в суточной дозе 600 мг перорально (2 мл питьевого раствора цитиколина 3 раза в сутки) в течение 30 дней, 2-я группа – 30 человек – контрольная.

Группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, выраженности двигательных, когнитивных, аффективных нарушений, форме и стадии БП. Проверка гипотезы об извлечении обеих выборок из одной и той же генеральной совокупности по всем показателям дала положительный результат, что свидетельствовало о высоком уровне однородности групп.

Диагноз БП устанавливался согласно МКБ 10-го пересмотра в соответствии с международными клинко-диагностическими критериями Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона (Великобритания). Степень тяжести заболевания определяли с помощью унифицированной рейтинговой шкалы UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Стадию заболевания устанавливали по шкале Хена и Яра. Анализ когнитивных нарушений проводился с использованием критериев Н.Н. Яхно, МКБ-10 и модифицированных критериев R. Petersen [6, 12]. Нейропсихологическое

Таблица 1

Динамика показателей UPDRS у пациентов с БП на фоне лечения цитиколином ($M \pm SD$)

Раздел шкалы UPDRS	Оценка, баллы		Улучшение, %
	исходно	через 30 дней	
Общая оценка	43,70 $\pm$ 14,6	38,20 $\pm$ 12,30*	12,6
Повседневная активность (часть II)	13,75 $\pm$ 5,20	11,75 $\pm$ 4,30*	14,6
Двигательные нарушения (часть III)	21,70 $\pm$ 6,10	18,15 $\pm$ 4,90*	16,4
Речь (раздел 18)	1,28 $\pm$ 0,70	0,96 $\pm$ 0,60*	25,0
Мимика (раздел 19)	1,60 $\pm$ 0,60	1,40 $\pm$ 0,50*	12,5
Тремор покоя (раздел 20)	1,25 $\pm$ 0,87	1,18 $\pm$ 0,86	5,6
Тремор действия, или постуральный тремор (раздел 21)	0,50 $\pm$ 0,80	0,50 $\pm$ 0,80	–
Ригидность (раздел 22)	2,03 $\pm$ 0,50	1,43 $\pm$ 0,50*	29,6
Проба с постукиванием пальцами (раздел 23)	1,75 $\pm$ 0,70	1,43 $\pm$ 0,50*	18,3
Движения кистей рук (раздел 24)	1,50 $\pm$ 0,67	1,31 $\pm$ 0,59	12,7
Быстрые разнонаправленные движения руками (раздел 25)	1,62 $\pm$ 0,60	1,34 $\pm$ 0,50*	17,3
Движения в стопе (раздел 26)	1,75 $\pm$ 0,80	1,37 $\pm$ 0,75*	21,7
Вставание со стула (раздел 27)	1,37 $\pm$ 0,75	1,28 $\pm$ 0,80	6,6
Осанка (раздел 28)	1,81 $\pm$ 0,80	1,65 $\pm$ 0,80*	8,8
Походка (раздел 29)	1,59 $\pm$ 0,55	1,28 $\pm$ 0,52*	19,5
Постуральная устойчивость (раздел 30)	0,96 $\pm$ 0,64	0,96 $\pm$ 0,64	–
Брадикинезия (раздел 31)	2,65 $\pm$ 0,78	1,96 $\pm$ 0,70*	26,0

* Здесь и в табл. 2 – разница с показателем «исходно» статистически значима.

исследование включало применение шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination), батареи тестов исследования лобных функций (Frontal Assessment Battery), теста рисования часов (Clock Drawing Test), оценки вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных). Аффективные нарушения изучали с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) [12]. Комплексная оценка состояния больных проводилась исходно и через 30 дней.

Обследование осуществлялось после подписания пациентами добровольного информированного согласия, согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Этическим комитетом ИГМАПО данное исследование было рассмотрено и одобрено (протокол заседания № 5 от 21.06.2012 г.).

Фактические данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения. Для независимых групп оценка статистической значимости различий средних величин проводилась с помощью параметрического t-теста Стьюдента (при нормальном распределении), непараметрических критериев Манна–Уитни и χ^2 . Для зависимых групп использовались t-тест Стьюдента для связанных выборок и критерий Вилкоксона.

Результаты исследования. На фоне терапии цитиколином у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое изменение двигательных функций в виде уменьшения ригидности, брадикинезии, речевых расстройств,

улучшения ходьбы, выполнения моторных проб как в верхних, так и нижних конечностях. Повысилась повседневная активность. До и после приема цитиколина не выявлено статистически значимых отличий в выраженности тремора, постуральных нарушений и способности вставать со стула. Наибольшее влияние препарат оказывал на выраженность гипокинезии, ригидности и речевые расстройства (табл. 1).

Сумма баллов UPDRS в контрольной группе статистически значимо не изменилась (исходно – 41,7 $\pm$ 15,5, через 30 дней – 41,5 $\pm$ 15,0). На прежнем

уровне сохранились выраженность двигательных нарушений (21,24 $\pm$ 6,58 и 21,06 $\pm$ 6,04 балла соответственно) и уровень повседневной активности (12,72 $\pm$ 6,08 и 12,58 $\pm$ 6,13 балла соответственно).

Влияние терапии цитиколином на когнитивные функции характеризовалось уменьшением лобного дефицита, улучшением речевой активности, зрительно-пространственных функций, оперативной памяти и внимания. Как в основной, так и в контрольной группе наблюдалось уменьшение выраженности тревожно-депрессивных расстройств, однако редукция симптомов была более выраженной у пациентов, принимавших цитиколин (табл. 2). Суммарный балл раздела «депрессия» уменьшился на 12,6% в основной и на 6,1% – в контрольной группе.

Среди негативных явлений, возможно связанных с приемом цитиколина, следует отметить появление в одном случае умеренно выраженного несистемного

Таблица 2

Показатели нейропсихологического исследования пациентов с БП ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	через 30 дней	исходно	через 30 дней
CDT, баллы	7,9 $\pm$ 1,7	8,3 $\pm$ 1,4*	7,9 $\pm$ 1,5	7,9 $\pm$ 1,6
MMSE, баллы	26,2 $\pm$ 2,8	27,1 $\pm$ 2,6*	26,0 $\pm$ 3,4	26,0 $\pm$ 3,3
FAB, баллы	15,4 $\pm$ 2,5	16,4 $\pm$ 1,9*	15,4 $\pm$ 1,8	14,9 $\pm$ 3,2
KBA, кол-во слов	15,4 $\pm$ 4,0	19,6 $\pm$ 3,9*	17,1 $\pm$ 5,2	17,3 $\pm$ 4,4
ЛБА, кол-во слов	11,2 $\pm$ 4,6	13,8 $\pm$ 3,6*	12,8 $\pm$ 4,4	12,4 $\pm$ 3,9
HADS, раздел «тревога», баллы	10,6 $\pm$ 3,4	10,1 $\pm$ 3,4*	10,7 $\pm$ 3,8	9,9 $\pm$ 3,7*
HADS, раздел «депрессия», баллы	11,0 $\pm$ 3,9	9,6 $\pm$ 3,6*	12,4 $\pm$ 4,6	11,6 $\pm$ 4,1*

Примечание. CDT – Clock Drawing Test, MMSE – Mini-Mental State Examination, FAB – Frontal Assessment Battery, KBA – категориальные вербальные ассоциации, ЛБА – литературные вербальные ассоциации, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale.

головокружения в течение первой недели терапии без изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений. Указанный симптом самостоятельно купировался без изменения дозы принимаемых препаратов. Ни в одном случае не наблюдалось появления и усиления дискинезий и флуктуаций.

Обсуждение полученных данных. Проведенное исследование показало эффективность и хорошую переносимость цитиколина в комплексном лечении БП. Выявленное нами преимущественное влияние препарата на ригидность, гипокинезию, ходьбу и речевые функции согласуются с данными J.F. Marti et al. [10], несмотря на отличие применяемых схем терапии. В указанной работе цитиколлин применялся внутримышечно в дозе 1000 мг в сутки ежедневно в течение 15 дней, а затем по 500 мг в день в течение 15 суток. После проведенного 30-дневного курса лечения авторы наблюдали уменьшение ригидности на 18,8%, улучшение ходьбы (скорость прохождения 10 м) на 17,5% и снижение гипокинезии в руке на 19,7%. Сопоставимость результатов свидетельствует о примерно одинаковой клинической эффективности парентеральных и пероральных форм лекарства. Действительно, в экспериментальных исследованиях была показана примерно одинаковая биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении [4]. Несомненно, этот факт имеет немаловажное значение для пациентов с БП, получающих преимущественно амбулаторную медицинскую помощь. В нашей работе не выявлено статистически значимого влияния лечения на тремор и постуральную устойчивость, в отличие от результатов других авторов [7, 8]. Изучение особенностей клинических эффектов ноотропов в комплексной терапии БП имеет важное значение для их дифференцированного назначения. Так, в проведенных нами ранее исследованиях было показано, что применение препарата «Пантогам актив» позволяет уменьшить выраженность астении, дневной гиперсомнии, когнитивных и тревожных расстройств, но не влияет на двигательные нарушения (гипокинезия, ригидность, тремор) и депрессивные симптомы [5].

Улучшение двигательных функций на фоне приема цитиколина позволяет снизить суточную дозу леводопы до 50% от исходной [9]. В то же время повышение дофаминергической активности может сопровождаться усилением дискинезий, которые возвращаются к исходному уровню после снижения суточной дозы леводопы на одну треть [8]. В нашем исследовании 26 пациентов основной группы (81%) принимали препараты леводопы, при этом ни в одном случае не наблюдалось развития или усиления дискинезий.

Когнитивные нарушения при БП являются одними из наиболее распространенных немоторных проявлений заболевания, выявляемых при расширенном нейропсихологическом исследовании в 90–95% случаев [2]. Зарегистрированные нами улучшение когнитивных функций и уменьшение тревожно-депрессивных

расстройств на фоне лечения цитиколином свидетельствуют о целесообразности применения этого препарата как для профилактики, так и для коррекции интеллектуально-мнестических расстройств при БП. Снижение выраженности тревоги и депрессии в группе контроля можно объяснить психотерапевтическим эффектом бесед с врачом при более частых, чем обычно, осмотрах в момент исследования.

Таким образом, применение цитиколина в комплексной терапии БП статистически значимо уменьшает ригидность, гипокинезию, улучшает ходьбу, речь, когнитивные функции и повседневную активность пациентов.

Литература

1. Васильев Ю.Н., Григорьева Н.А. Фенотропил в лечении болезни Паркинсона // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 53–56.
2. Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2006. Т. 11, прил. № 1. С. 13–18.
3. Катунина Е.А., Малыхина Е.А., Кузнецов Н.В. и др. Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. № 9. С. 22–28.
4. Ключников С.А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 13–20.
5. Саяутина С.Б., Шпрах В.В. Возможности комплексной коррекции немоторных нарушений у больных болезнью Паркинсона в сочетании с дисциркуляторной энцефалопатией // Материалы II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М., 2011. С. 359.
6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11, прил. 1. С. 4–12.
7. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // Neuropsychobiology. 1982. No. 8. P. 289–296.
8. Cubells J.M., Hernando C. Clinical trial on the use of cytidine diphosphate choline in Parkinson's disease // Clin. Ther. 1988. No. 10. P. 664–671.
9. Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin. Ther. 1990. No. 12. P. 489–495.
10. Marti J.F., Urtasun M. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin. Ther. 1991. Vol. 13, No. 2. P. 239–242.
11. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. 1999. Vol. 56. P. 303–308.
12. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta psychiatry Scandinavica. 1983. Vol. 67, No. 6. P. 361–370.

Поступила в редакцию 06.03.2013.

CITICOLINE IN COMBINED TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

S.B. Sayutina, V.V. Shprah, N.Y. Rozhkova
Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (100 Jubilee microdistrict, Irkutsk 664049 Russian Federation)

Summary – Clinical study of citicoline efficacy and portability in the combined treatment of Parkinson's disease has been carried out. An assignment of citicoline (600 mg during 30 days) to patients with Parkinson's disease, receiving the basic therapy with antiparkinsonic drugs, reduced rigidity, bradykinesia and speech disturbances.

Keywords: *nootropics, levodopa, unified Parkinson's disease rating scale.*

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 76–78.