

Холіну альфосцерат у лікуванні когнітивних порушень і деменції: сучасні клінічні дані

Холінергічна система головного мозку критично необхідна для таких процесів, як увага, навчання, пам'ять, реакція на стрес, регулювання ритму сну та неспання [1]. Відхилення у функціонуванні холінергічної системи залучені до патогенезу багатьох форм деменції, в т. ч. хвороби Альцгеймера (ХА) [2-4]. Дослідження мозку в пацієнтів із ХА виявили помітну втрату ферменту холінацетилтрансферази, що бере участь у синтезі ацетилхоліну, та нікотинових холінергічних рецепторів [1-4]. Анатомічною основою холінергічного дефіциту є атрофія та дегенерація підкоркових холінергічних нейронів, зокрема в базальних ядрах лобної частки (наприклад, ядро Мейнерта), котрі забезпечують холінергічну іннервацію кори мозку.

Холін вважається однією з основних поживних речовин, необхідних для забезпечення когнітивних функцій [5-7]; він входить до складу універсального фосфоліпиду фосфатидилхоліну, що підтримує структуру та функції клітинних мембран. Холін також необхідний для транспортування жирів усередину клітин і є попередником нейротрансмітера ацетилхоліну. Застосування холінергічних попередників – науково обґрунтований підхід до лікування помірних когнітивних порушень і деменції в дорослих [8]. Першими холінергічними препаратами, запровадженими в терапію когнітивних порушень, були СДР-холін (цитиколін) і холіну альфосцерат* (L-альфа-гліцерофосфорилхолін, GPC) [6, 9]. Пізніше до лікування деменції були залучені симптоматичні засоби – інгібітори холінестерази (донепезил, галантамін і ривастигмін) і неконкурентний антагоніст N-метил-D-аспартатних рецепторів мемантин [26]. Незважаючи на появу нових препаратів для впливу на холінергічну систему, увага наукового світу до GPC при лікуванні ХА й інших форм деменції залишається високою. GPC має переконливу доказову базу сприятливого впливу на холінергічну систему, когнітивні функції та клінічний перебіг деменцій різного походження [6, 9-12].

Механізми впливу GPC на когнітивні функції

За даними експериментальних досліджень останніх 5 років, виявлено такі ефекти GPC у центральній нервовій системі: захисний ефект на судини головного мозку, зменшення запальних явищ, пов'язаних із процесами ішемії-реперфузії [14, 15]; стимуляція нейрогенезу в гіпокампі, захист від загибелі нейронів унаслідок епілептичних нападів і когнітивних порушень [16]; зменшення мозкового відкладення транстиретину, амілоїдогенного білка, що активує мікроглію та зумовлює нейрозапалення [17]; збереження експресії деяких генів мозку, що пов'язані з явищами довгострокового потенціювання для розвитку пам'яті та здатності до навчання [18].

Ці дослідження додали багато нових знахідок до результатів доклінічних робіт 1990-х і подальших років, які довели, наскільки GPC здатен покращувати процеси пам'яті та навчання, а також зменшувати вікові структурні зміни в лобній корі й гіпокампі [6, 9].

Останніми роками був установлений той факт, що GPC може підвищувати біодоступність холіну, а отже, сприяти синтезу ацетилхоліну на нейрональному рівні, покращувати спортивні показники людини, зокрема час реакції, відновлення після тренування, а також підвищувати пікову м'язову силу під час виконання ізометричних вправ [13]. Можливо, ці властивості будуть корисними для протидії саркопенії та зниженню сили, пов'язаних зі старінням, які значною мірою зумовлюють кваліть і вразливість людей похилого віку.

Фармакокінетика

Кінетика та метаболізм GPC були вивчені в дослідженнях на тваринах і за участю людей. GPC, мічений радіоізотопом ^{14}C , вводили щурам внутрішньовенно та перорально. Встановлено, що GPC гідролізується фосфодіестеразою в слизовій оболонці кишечника до кількох метаболітів, які мають різні кінетичні профілі. Серед них і холін, який досягає мозку та вбудовується у фосфоліпиди впродовж 24 год після введення дози GPC [19].

У людей після внутрішньом'язового введення GPC дозою 1 г рівень холіну в плазмі досягає максимуму 35,1 мкмоль/л

*Добре відомим представником холіну альфосцерату в Україні є препарат **Альфахолін®** виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Цей лікарський засіб присутній у вигляді кількох лікарських форм: **Альфахолін®** розчин для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл № 5; **Альфахолін®** розчин для перорального застосування 600 мг / 7 мл № 10.

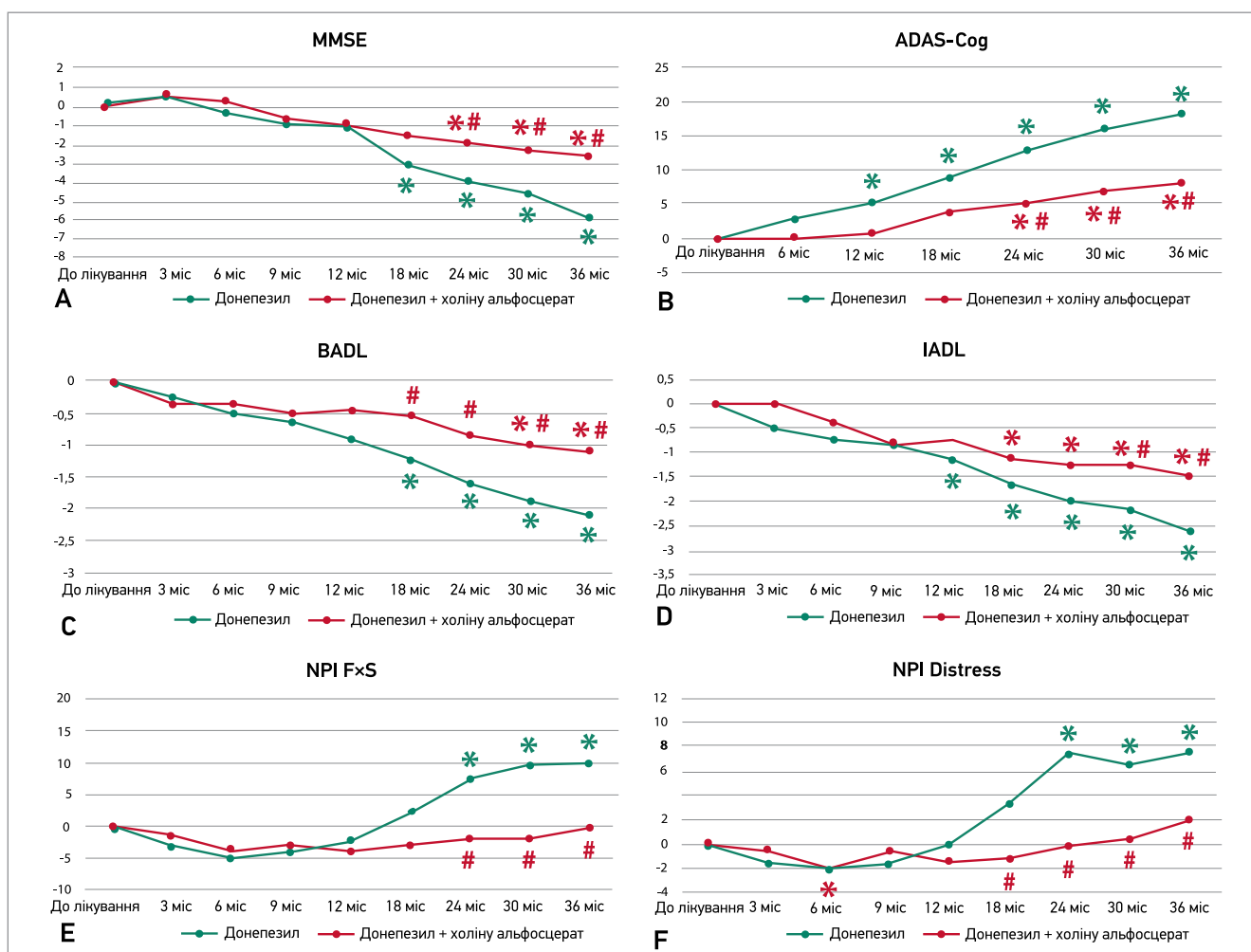


Рис. Результати динамічного оцінювання когнітивних функцій (MMSE, A; ADAS-cog, B), повсякденної активності пацієнтів (BADL, C; IADL, D) і поведінки (NPI-FxS, E; NPI-D, F) під час дослідження ASCOMALVA

Примітки: * $p < 0,05$ проти початкового значення; # $p < 0,05$ донепезил + плацебо проти донепезил + холіну альфосцерат.

через 30 хв, потім зменшується з періодом напіввиведення близько 2 год і повертається до початкових значень через 6-8 год [20]. Пероральний GPC гідролізується до рівня холіну в кишечнику, після чого холін повністю всмоктується з $T_{\max}$ приблизно 3,5-4 год і періодом напіввиведення приблизно 5-7 год [21, 22].

Клінічні дослідження

У численних клінічних дослідженнях продемонстрована ефективність GPC при деменції різного походження. За даними систематичного огляду робіт, які були опубліковані до 2001 року, в 10 випробуваннях узяли участь загалом 1570 пацієнтів, 854 з яких були залучені до контрольованих досліджень із групами плацебо чи референтного препарату [6, 29]. Обстежені пацієнти страждали на деменцію дегенеративного, судинного чи комбінованого походження. Як виявили валідовані тести, як-от мінітест психічного стану (MMSE) при деменціях дегенеративного походження та геріатрична шкала клінічної оцінки при судинній деменції, терапія холіну альфосцератом істотно покращувала клінічний стан пацієнтів. Результати, отримані в групах GPC, були вищими або еквівалентними тим, які спостерігалися в контрольних групах з активним лікуванням, а також завжди перевершували результати, що спостерігалися в групах плацебо. Аналіз підкреслює чітку внутрішню узгодженість клінічних даних, зібраних у різних експериментальних умовах, щодо ефектів препарату, особливо на когнітивні функції, котрі характеризують клінічну картину деменції (пам'ять, увагу). Клінічно значуще полегшення когнітивних симптомів відрізняє GPC від холінергічних попередників, які використовувалися в минулому, як-от холін і лецитин. Окрім того, до огляду включили 3 неконтрольовані дослідження холіну

альфосцерату при гострих мозкових інсультах і ТІА (загалом за участю 2484 пацієнтів). Результати цих випробувань дають змогу припустити, що GPC сприяє функціональному одужанню пацієнтів після мозкового інсульту.

Слід зазначити, що GPC як холінергічний попередник здатен створювати вищі рівні холіну в плазмі крові [27]; він також має підвищену активність щодо процесів пам'яті й обробки інформації [28] порівняно з цитиколіном. У багатоцентровому порівняльному рандомізованому дослідженні за участю 112 пацієнтів із мультиінфарктною деменцією еквівалентні дози 1 г цитиколіну чи 1 г GPC увели внутрішньом'язово впродовж 90 днів, після чого пацієнтів спостерігали ще 90 днів. У групі GPC було отримано достовірно кращі результати когнітивних і поведінкових тестів (за геріатричною шкалою клінічної оцінки, тестом Векслера тощо) як після завершення курсу лікування, так і наприкінці періоду спостереження [28].

Також заслуговують на увагу результати багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження за участю 261 пацієнта, котрі страждали на деменцію альцгеймерівського типу від легкого до помірного ступеня [30]. Протягом 180 днів 132 пацієнти отримували пероральний GPC дозою 1200 мг/добу, 129 хворих увійшли до групи плацебо. Середнє зниження оцінок за підшкалою когнітивних функцій шкали ХА (ADAS-Cog) у пацієнтів, які отримували GPC, становило 2,42 бала після 90 днів лікування та 3,20 бала наприкінці дослідження ($p < 0,001$ проти початкового рівня для обох точок часу). Натомість у пацієнтів, які отримували плацебо, середнє збільшення бала ADAS-Cog становило 0,36 після 90 днів лікування та 2,90 бала після 180 днів лікування ($p < 0,001$ проти початкового рівня), тобто в групі холіну

Продовження на стор. 22.

Холіну альфосцерат у лікуванні когнітивних порушень і деменції: сучасні клінічні дані

Продовження. Початок на стор. 21.

альфосцерату спостерігали статистично значуще клінічне покращення, тоді як у пацієнтів групи плацебо деменція продовжувала прогресувати. За іншими параметрами (поведінкова підшкала ADAS, сумарна оцінка ADAS, MMSE, шкала загального клінічного враження CGI) результати пацієнтів групи GPC стабільно покращувалися через 90 та 180 днів порівняно з початковим рівнем, тоді як у групі плацебо вони залишалися незмінними чи погіршувалися [30].

Зазвичай пацієнтів і родичів турбує не лише погіршення когнітивних функцій на момент обстеження, а й прогноз на найближчі роки. Як довго триватиме ефект від призначеної терапії? На це запитання дають відповідь дослідження з подовженим періодом спостереження. Доклінічні випробування продемонстрували, що комбінація інгібітора холінестерази з холіновим попередником GPC підсилює холінергічну нейротрансмісію більшою мірою, ніж кожен із препаратів окремо. У багатоцентровому контрольованому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ASCOMALVA оцінювали клінічні ефекти комбінованої терапії інгібітором холінестерази донепезилом дозою 10 мг/добу та GPC дозою 1200 мг/добу в пацієнтів із ХА й супутніми ішемічними ураженнями мозку [31, 32]. Пацієнтів розподілили на 2 групи: донепезил + GPC (дослідна група D+GPC) або донепезил + плацебо (група контролю D+P). Когнітивні функції, повсякденну активність пацієнтів і поведінкові симптоми оцінювали за допомогою тесту MMSE, шкали ADAS-Cog, шкал базових та інструментальних щоденних активностей (BADL й IADL), а також нейропсихіатричного опитувальника NPI. Крім того, оцінювали рівень стресу осіб, які доглядали за пацієнтами, за допомогою шкал NPI-F і NPI-D. Спочатку протокол передбачав лікування протягом 24 міс. На основі обнадійливих результатів, які були отримані в проміжному аналізі [31], дослідження

було продовжено ще на 2 роки. Наразі доступні попередні дані за 3 роки спостереження [32].

Когнітивні тести продемонстрували суттєву різницю між двома експериментальними групами (D+GPC та D+P). Зокрема, в групі D+P спостерігалось значне погіршення когнітивних функцій, виміряних за допомогою MMSE й ADAS-cog (порівняно з групою D+GPC), починаючи з 24-го місяця й до 3 років лікування. Функціональні оцінки підкреслили істотну різницю між групами: зокрема, в групі D+P показано значне погіршення балів BADL та IADL відповідно – з 18-го та 30-го місяця спостереження до 3 років лікування (порівняно з групою D+GPC). Результати оцінки поведінки за шкалою NPI продемонстрували значне зниження ступеня тяжкості симптомів (NPI-F) і стресу доглядальників (NPI-D) пацієнтів, які отримували D+GPC (порівняно з D+P), починаючи з 24-го місяця спостереження до 3 років лікування (рис.).

Частині пацієнтів проводили МРТ-дослідження для оцінки об'ємів мозкових структур. У результаті в групі

D+GPC (n=29) атрофія сірої речовини на рівні лобової та скроневої часток, у гіпокампі й мигдалині була менш вираженою, ніж у групі D+P. Ці морфологічні дані узгоджуються з результатами нейропсихологічних тестів [32].

Наразі триває пілотне одноцентрове рандомізоване клінічне дослідження CONIVaD, спрямоване на оцінку того, чи є комбінація GPC та німодипіну ефективнішою, ніж лише німодипін (для стримування когнітивного зниження в пацієнтів з ішемічною енцефалопатією) [33].

Що стосується профілю безпеки, то доклінічні дослідження загалом довели низьку токсичність GPC [34]. У клінічних умовах GPC виявився безпечним; приблизно за 30 років досвіду його застосування повідомлялося лише про рідкісні побічні ефекти. У клінічних випробуваннях аналіз побічних реакцій продемонстрував, що їх частота була лише незначно більшою, ніж у групах плацебо; ці події були м'якими та ніколи не спричиняли переривання лікування. Порівняння GPC з інгібіторами холінестерази виявило сприятливий профіль безпеки GPC [6].

Висновки

Останніми роками відновлюється інтерес науковців і клініцистів до метаболічних попередників нейротрансмітерів, зокрема прекурсорів ацетилхоліну. Про це свідчать нові дослідження, що поглиблюють розуміння молекулярних механізмів дії та клінічних аспектів застосування таких молекул. Підбиваючи підсумки розглянутої доказової бази холіну альфосцерату (GPC), слід підкреслити узгодженість численних плацебо-контрольованих досліджень щодо ефективності та хорошої переносимості GPC при лікуванні ХА й інших форм деменції (особливо судинного походження). Нещодавно завершене дослідження високої методологічної якості з тривалістю спостереження до 3 років підтверджує раніше встановлені факти й обґрунтовує застосування GPC у комбінації з інгібітором холінестерази при когнітивних порушеннях нейродегенеративного та судинного походження.

Список літератури доступний в оригінальній публікації.

Реферативний огляд за матеріалами статті: De Negri F. Colina alfoscerato: attuali evidenze cliniche. Rivista SIMG, 2020; 27 (5): 64-69.
Відкритий доступ за посиланням: https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2020/05_2020/12.pdf

Підготував Ігор Петренко



АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує⁴ ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС^{1,3}

- Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран¹
- Покращує пам'ять та пізнавальні здібності¹
- Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки¹



Усвідомлюй ясно, думай швидше, пам'ятай потрібне!²

Розчин оральний, 600 мг/7мл, 7 мл, №10

Має апельсиновий смак. Приймати по 1 флакону розчину 2 рази на добу. Тривалість лікування лікар визначає індивідуально.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ. РП UA/17917/01/01. **Склад:** діюча речовина: choline alfoscerate; 7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07AX02. **Фармакокінетика.** Холіну альфосцерат є лікарським засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Альфахолін® позитивно впливає на функцію пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було зумовлене розвитком інволюційної патології головного мозку. Холіну альфосцерат як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну має потенційну спроможність запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонки нервових клітин. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** Психоорганічний синдром на фоні інволюційних та дегенеративних процесів в головному мозку, наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні та вторинні когнітивні порушення в літніх людей, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації уваги. Порушення поведінки та афективної сфери в людей літнього віку: емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Період вагітності або годування груддю. Вік пацієнта до 18 років (у зв'язку з відсутністю даних). Виразне психомоторне збудження в пацієнтів із психотичними розладами. **Спосіб застосування та дози.** Приймати по 1 флакону розчину орального 2 рази на добу. Вказана доза може бути збільшена лікарем. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. На початку лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є мимовільними і не потребують припинення лікування, але можливе тимчасове зниження дози. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг/4 мл, 4 мл, № 5

Вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ. РП UA/17917/02/01 **Склад:** 1 ампула по 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Фармакокінетика.** Механізм дії ґрунтується на тому, що при потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну — одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Альфахолін® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** • Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева піккулярна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). • Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лікарського засобу або до його компонентів. Психотичний синдром, при тяжкому психомоторному збудженні. Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Альфахолін® вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом від 15 до 20 днів. **Діти.** Досвід застосування препарату Альфахолін® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції в місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є тимчасовими і не потребують припинення лікування, але може знадобитися тимчасове зниження дози. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для ін'єкцій. 2. Цей вираз є рекламним слоганом. Мається на увазі описаний в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Альфахолін® р-н для ін'єкцій та Альфахолін® р-н для перорального застосування позитивний вплив на функцію пам'яті та пізнавальні здібності. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для перорального застосування. 4. Під словом «лікує» мається на увазі застосовується в лікуванні.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

НАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

