

Фармакологічні властивості холіну альфосцерату та його роль у лікуванні когнітивних розладів у неврологічних хворих

Частота захворювань, що супроводжуються деменцією, постійно зростає. Щороку в усьому світі виявляють 4,6 млн хворих на деменцію. Більша частина цих випадків припадає на розвинені країни з більшою тривалістю життя населення.

Вплив на нейромедіатор ацетилхолін є прийнятним методом лікування у випадках, коли холінергічні нейрони пошкоджені незначно. Напівсинтетичний холінергічний попередник холіну альфосцерат починає знаходити клінічне застосування в лікуванні когнітивних порушень у неврологічних хворих. У низці досліджень була продемонстрована здатність холіну альфосцерату індукувати синтез і підвищувати вивільнення ацетилхоліну в пацієнтів із деменцією на тлі хвороби Альцгеймера (ХА), цереброваскулярними захворюваннями та в осіб похилого віку. Крім того, попередні дослідження показали позитивний вплив холіну альфосцерату на когнітивні функції у хворих із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) різних ступенів тяжкості та хворобою Паркінсона (ХП). Деякі літературні джерела також стверджують, що при цих станах холіну альфосцерат є ефективнішим за інші холінергічні попередники (холін, лецитин, фосфатидилсерин і цитиколін), а також краще переноситься хворими та є безпечнішим. Отже, він може бути дієвим засобом для лікування деменції, що розпочалася в зрілому віці, як у поєднанні з новими інгібіторами ацетилхолінестерази, так і як монотерапія в разі непереносимості чи наявності протипоказань до призначення останніх.

Ацетилхолін виконує низку функцій у нервовій системі організму. Він відіграє критичну роль у розвитку кори мозку, забезпеченні кіркових функцій, регуляції мозкового кровообігу та циклу сну-непання, а також у процесах когнітивної діяльності, навчання та запам'ятовування.

Базальні холінергічні нейрони переднього мозку, що чинять холінергічний вплив на кору мозку та гіпокамп, піддаються дегенеративним змінам у процесі старіння організму. Вважається, що саме з холінергічною дисфункцією, котра виникає таким чином, пов'язані розлади пам'яті, які прогресують, у осіб похилого віку.

Підсилити холінергічну нейротрансмісію можуть деякі класи препаратів, такі як інгібітори ацетилхолінестерази та холінергічні попередники (холін, лецитин, цитиколін і холіну альфосцерат). Останні вільно проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і стимулюють синтез ацетилхоліну та фосфоліпідів мембран нейронів.

Обґрунтування застосування інгібіторів холінестерази в лікуванні деменції, що почалась у зрілому віці, полягає в їхній здатності покращувати холінергічну передачу на рівні синапсів, сповільнюючи катаболізм ацетилхоліну. Однак ефективність інгібіторів у лікуванні деменції, що дебютувала в зрілому віці, залежить від адекватного холінергічного тону центральної нервової системи. Зокрема, тяжкі стадії захворювання та втрата холінергічних синапсів кори головного мозку (ГМ) можуть значно знизити активність цих препаратів у лікуванні когнітивних порушень.

Клінічні дослідження попередників ацетилхоліну першого покоління (холіну) та фосфатидилхоліну (лецитину) не продемонстрували ефективності цих препаратів у лікуванні пацієнтів із деменцією (як у монотерапії, так і в поєднанні з інгібіторами холінестерази). Найімовірніше, це пов'язано з тим, що ці препарати лише підвищують рівень ацетилхоліну в ГМ, але не стимулюють його виділення, а також із їхньою поганою здатністю проникати крізь ГЕБ.

Препарати другого покоління (холіну альфосцерат, цитиколін) позбавлені цього недоліку. При потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється на холін і гліцерофосфат. Унаслідок значного підвищення концентрації отриманого таким чином холіну в плазмі крові та його електронейтральності він здатний проникати крізь ГЕБ і брати участь у синтезі ацетилхоліну безпосередньо в ГМ. Це призводить до підвищення холінергічної активності внаслідок стимуляції синтезу ацетилхоліну та його вивільнення.

Холіну альфосцерат є також попередником у біосинтезі фосфоліпідів у ГМ, він здатний підвищувати біодоступність ацетилхоліну в нервових структурах і сповільнювати розвиток вікових мікроструктурних змін мозку. Крім того, холіну альфосцерат покращує когнітивні функції в пацієнтів із деменцією нейродегенеративного чи судинного походження.

Фармакологічні властивості холіну альфосцерату

L-альфа-гліцерилфосфорилхолін, або холіну альфосцерат – це фосфоліпідний метаболіт зі структурною формулою, що зображена на рисунку 1.

Після перорального введення холіну альфосцерату (в дозі 1200 мг) у здорових добровольців молодого віку середня концентрація вільного холіну в плазмі крові швидко зростає (від 10,1±0,66 мкмоль/л у першу годину до 13,6±1,04 мкмоль/л

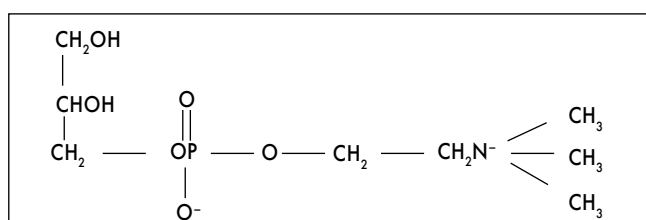


Рис. 1. Структурна формула холіну альфосцерату

через 2 год); C_{max} досягається в середньому за 3 год (14,2±1,66 мкмоль/л), при цьому його концентрація залишається вищою, ніж базальна, протягом близько 10 год.

Після перорального введення холіну альфосцерат розщеплюється в клітинах слизової оболонки кишки за допомогою ферменту гліцерилфосфорилхоліндістерази на гліцерофосфат і вільний холін. Останній надходить у портальний кровообіг і може проникати в тканини ГМ, де приєднується до складу фосфоліпідної фракції нейронних плазматичних мембран і мікросом. Концентрація холіну альфосцерату в ГМ зростає повільно, досягаючи максимуму через 8 год після введення й залишаючись сталою протягом більш ніж 30 год.

Внутрішньом'язове введення

Клінічне дослідження за участю 12 здорових добровольців віком 20–29 років продемонструвало швидке та значне зростання концентрації холіну в плазмі крові після внутрішньом'язового (в/м) введення холіну альфосцерату (в дозі 1000 мг) (із 9,7±0,6 мкмоль/л перед введенням до 35,5±3,5 мкмоль/л через 0,25 год після введення; $p < 0,01$), що знижувалася до вихідного рівня в середньому за 6 год. У цій самій групі пацієнтів після введення цитиколіну (попередник ацетилхоліну) в дозі 1000 мг спостерігалось швидке зростання концентрації холіну плазми (з 11,2±0,6 мкмоль/л перед введенням до 24,3±1,5 мкмоль/л через 0,25 год після введення; $p < 0,01$) із подальшим зниженням концентрації до вихідної в середньому за 4 год. Згідно з цими даними введення холіну альфосцерату (1000 мг) за 0,25 год спричинило більш значне підвищення рівнів холіну в плазмі крові порівняно з цитиколіном (1000 мг) ($p < 0,05$), після чого концентрація холіну в плазмі крові зменшувалася значно повільніше (6 год для холіну альфосцерату порівняно з 3 год для цитиколіну).

Таблиця. Фармакокінетика вільного холіну плазми після введення холіну альфосцерату (1000 мг) у молодих здорових добровольців. Дані наведено як середні значення для чотирьох добровольців

	Шлях введення		
	Оральний	В/м	В/в
C_{max} (мкмоль/л)	14,40	32,96	163,94
T_{max} (год)	3,00	0,50	0,08
AUC (мкмоль/л)	31,30	63,90	66,67

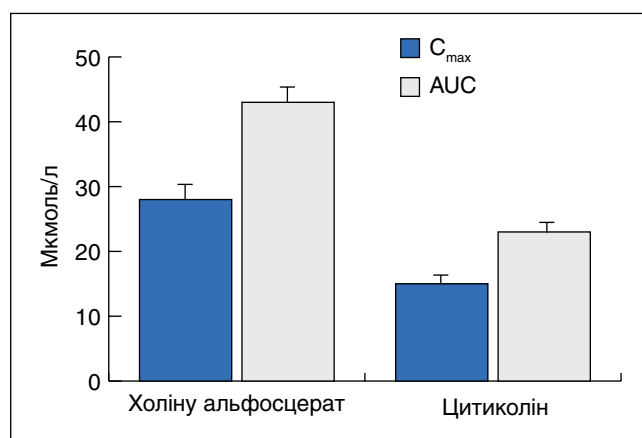


Рис. 2. Максимальна концентрація (C_{max}) та площа під кривою (AUC) концентрації вільного холіну після введення в/м холіну альфосцерату (1000 мг) та цитиколіну (1000 мг) у 12 здорових добровольців

Показники пікової концентрації (C_{max}) та площа під кривою (AUC) відрізнялись і були значно вищими для холіну альфосцерату (рис. 2).

Внутрішньовенне введення

Внутрішньовенне (в/в) введення холіну альфосцерату молодим добровольцям спричинило швидке підвищення рівня холіну в плазмі крові після 30 хв, значення фармакокінетичних показників при цьому становили: AUC – 66,67 мкмоль/год/л, T_{max} – 0,08 год і C_{max} – 163,94 мкмоль/л (табл.).

Клінічні аспекти застосування

Хвороба Альцгеймера

Головною характеристикою ХА є дегенерація базальних холінергічних нейронів переднього мозку, що призводить до значного обмеження механізмів холінергічної передачі, порушуючи синтез, вивільнення та захоплення ацетилхоліну, а також активність ацетилтрансферази й ацетилхолінестерази.

Отже, перші спроби лікування ХА ґрунтувалися на використанні препаратів, здатних збільшувати кількість або запобігати руйнуванню холінергічних медіаторів (інгібітори ацетилтрансферази та ацетилхолінестерази, попередники ацетилхоліну). Серед холінергічних попередників, які можуть використовуватися для лікування когнітивних порушень у зрілому віці, холіну альфосцерат є одним із найефективніших за рахунок здатності підвищувати біодоступність ацетилхоліну.

У мультицентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 261 пацієнта з дегенеративною альцгеймською деменцією середнього й тяжкого ступенів застосування холіну альфосцерату (1200 мг/добу протягом 180 днів) значно сповільнювало погіршення когнітивної функції з покращенням на 4–7 балів за шкалою оцінювання ХА для когнітивної дисфункції (ADAS-cog) наприкінці курсу терапії (M. De Jesus Moreno et al., 2003). Крім того, пацієнти, котрі отримували холіну альфосцерат, відзначали покращення всіх симптомів за результатами скороченої шкали оцінювання психічного статусу (MMSE), шкали загального погіршення стану (GDS), шкали оцінювання ХА для поведінкових розладів, шкали оцінювання ХА та шкали загальноклінічної оцінки (GIS) через 90 та 180 днів порівняно з вихідними значеннями, тоді як у групі плацебо не було покращення симптомів або спостерігалось їх погіршення.

У низці досліджень продемонстровано переваги комбінації холіну альфосцерату з інгібіторами холінестерази порівняно з монотерапією інгібіторами. Це зумовлено нижчими дозами інгібіторів холінестерази, необхідними для зростання рівня ацетилхоліну в мозковій тканині. Цей аспект є також корисним для зниження ймовірності виникнення побічних ефектів і зниження токсичності (переважно гастро- та гепатотоксичності) інгібіторів холінестерази. Ще одна потенційна перевага такої комбінації полягає в збільшенні кількості доступного холіну та, відповідно, ацетилхоліну в пацієнтів, для яких інгібітори холінестерази є недостатньо ефективними через низькі рівні медіатора в холінергічних синапсах.

Цереброваскулярна патологія та судинна деменція

Холінергічна система базальних ядер переднього мозку відіграє вагомий роль у забезпеченні когнітивних функцій, зокрема уваги, пам'яті та емоцій, а також у регуляції мозкового кровообігу. Холінергічні структури та деякі ділянки ГМ, такі як гіпокамп (так звані CA1-нейрони), особливо чутливі до ішемічних уражень. Це може бути причиною порушень холінергічної передачі в патогенезі судинної деменції (СД), яка є другою за поширеністю причиною деменції, що дебютує в зрілому віці, після ХА.

На сьогодні не існує зареєстрованих препаратів для симптоматичного лікування когнітивних розладів при СД, оскільки наявні дані щодо впливу інгібіторів ацетилхолінестерази/холінестерази та мемантину на когнітивні функції при цьому захворюванні є неповними.

Однак, незважаючи на те що не існує конкретних препаратів для лікування пацієнтів із СД, комбінація інгібіторів ацетилхолінестерази/холінестерази та холінергічних попередників у таких хворих усе ж може виявитись ефективною. Раніше вже було висловлено припущення, що інгібітори ацетилхолінестерази/холінестерази (наприклад, такрин, донепезил, ривастигмін і галантамін) та мемантин можуть здійснювати нейропротекторний вплив, зменшуючи глутаматну нейротоксичність шляхом впливу на альфа-4-бета-2- та альфа-7-нікотинові ацетилхолінорецептори й інгібування апоптозу.

В усіх клінічних дослідженнях призначення холіну альфосцерату покращувало когнітивні симптоми (зменшувало дезорієнтацію, дратівливість, емоційну лабільність і байдужість до оточуючих), що підтверджувалося зниженням оцінки за геріатричною шкалою клінічної оцінки, розробленою компанією Sandoz (SCAG). Так, за даними L. Parnetti та співавторів.

