

Холіну альфосцерат — природна сполука з комплексною нейропротекторною дією

Холіну альфосцерат — фізіологічний попередник ацетилхоліну, виявлений у складі головного мозку, — вже кілька десятиліть успішно застосовується для лікування уражень мозку різної етіології. Механізм його нейропротекторної дії пов'язаний з утворенням нейромедіатора ацетилхоліну, який забезпечує реалізацію когнітивних функцій, та мембранних фосфоліпідів, що поліпшують функцію рецепторів і синаптичну передачу, активують структури ретикулярної формації мозку. Це зумовлює можливість успішного застосування препарату при захворюваннях, що супроводжуються недостатністю ацетилхоліну або порушенням холінергічної передачі: ішемічному інсульті, субарахноїдальному крововиливі, деменції, черепно-мозковій травмі (ЧМТ) тощо.

Роль ацетилхоліну та фосфотидилхоліну при цереброваскулярній патології

Холінергічна система в організмі людини забезпечує ряд життєво необхідних функцій, тому холінергічну недостатність розглядають як основну причину розвитку когнітивних порушень і деменції. Зниження концентрації ацетилхоліну спричиняє ремоделювання синапсів, зменшення щільності рецепторів, дегенерації структур головного мозку (ГМ), прогресування когнітивної дисфункції.

Ацетилхолін — це один із важливих медіаторів нервової системи, який має нейропротекторні та нейротрофічні ефекти. Такі фактори, як вік, судинні захворювання, травми, стреси можуть призвести не тільки до дефіциту ацетилхоліну, але й до зниження чутливості рецепторного апарату до залишкової кількості цього медіатора. Своєю чергою, ацетилхолінергічна недостатність порушує роботу центральної нервової та інших систем організму, що зумовлює, зокрема, розвиток ендотеліальної дисфункції. Відповідні холінергічні дефіцити спостерігаються при деменції, пов'язаній із цереброваскулярними порушеннями. Можливо, це пояснюється тим, що холінергічні нейрони базальних відділів переднього мозку, які беруть участь у таких когнітивних процесах, як навчання та пам'ять, і складають «цереброваскулярне дерево», особливо чутливе до ішемії.

Фосфоліпіди біологічних мембран нейронів відіграють важливу роль у регуляції функціонування як самої клітини, так і тканини ГМ. В умовах гіпоксії першими страждають біологічні мембрани, що вимагає вживання заходів для відновлення їхньої цілісності й забезпечення відновлення функції нейрона, міжнейрональних взаємодій і мозку в цілому. Призначення екзогенних фосфоліпідів або їх попередників сприяє підтриманню цілісності біологічних мембран і нормалізації їх функцій.

Механізми дії холіну

Холіну альфосцерат є попередником ацетилхоліну та фосфатидилхоліну. В організмі під дією ферментів холіну альфосцерат розщеплюється на холін і гліцерофосфат, після чого холін використовується для синтезу ацетилхоліну. У структурі холіну альфосцерату міститься 40,5% метаболічно захищеного холіну, електрична нейтральність якого сприяє проникненню через гематоенцефалічний бар'єр (вміст холіну в ГМ сягає 45% від його концентрації у сироватці крові). Гліцерофосфат є попередником фосфатидилхоліну мембран нервових клітин, які пошкоджуються в результаті ішемічних процесів у ГМ та розпадаються з утворенням жирних кислот і високотоксичних вільних радикалів. Холіну альфосцерат стимулює синтез ацетилхоліну, поліпшує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах. Фосфатидилхолін відновлює фосфоліпідний склад мембран нейронів, підвищує пластичність. Нейропротекторна дія холіну альфосцерату полягає в поліпшенні функцій рецепторів, синаптичної передачі та церебрального кровотоку, посиленні метаболічних процесів у центральній нервовій системі, активації структури ретикулярної формації ГМ. В експериментальних дослідженнях на моделях ішемії ГМ під впливом холіну альфосцерату знижувалася активність каспаз і прокаспаз, зменшувалися втрати фосфоліпідів, сповільнювалися процеси перекисного окиснення ліпідів.

Таким чином, холіну альфосцерат сприяє збільшенню вмісту ацетилхоліну в ГМ, поліпшує стан мембран нейронів, підсилює церебральні метаболічні процеси, чинить нейропротекторну дію. Ці властивості визначають можливість застосування препарату при захворюваннях, що супроводжуються недостатністю ацетилхоліну або порушенням холінергічної передачі: ішемічному інсульті, субарахноїдальному крововиливі, деменції, ЧМТ тощо.

Застосування холіну альфосцерату при цереброваскулярній патології

Ішемічний інсульт і постінсультні когнітивні порушення

У дослідженні В.В. Ніконова і співавт. (2013) застосування холіну альфосцерату в пацієнтів з ішемічним

інсультном істотно обмежувало зростання зони інфаркту мозку з першої доби терапії, і ця тенденція зберігалася на 21-й день перебування у стаціонарі. Отримані результати свідчать про значне поліпшення стану хворих вже на 10-ту добу, яке зберігалася і на 21-й день, тоді як у контрольній групі більш ніж у половини випадків (56,5%) було відзначено збільшення об'єму ураження ГМ. У групі холіну альфосцерату пацієнти швидко входили у фазу відновлення, що визначалося оцінкою динаміки за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS). Крім того, включення холіну альфосцерату до комплексного лікування інсульту сприяло істотному поліпшенню здатності хворого до самообслуговування. За висновками дослідників, отримані дані свідчать про доцільність застосування холіну альфосцерату в складі базисної терапії гострого ішемічного інсульту з метою зниження інвалідизації та підвищення якості життя пацієнтів.

L. Parnetti et al. (2001) провели ретроспективний аналіз опублікованих результатів 13 клінічних досліджень пацієнтів у гострий період інсульту або із транзиторною ішемічною атакою. У цих дослідженнях брали участь 2484 хворих, у яких на тлі прийому холіну альфосцерату відзначені поліпшення функціонального стану і когнітивних функцій, зменшення неврологічного дефіциту, а також хороша переносимість терапії.

Ефективність холіну альфосцерату в покращенні когнітивних функцій після перенесеного інсульту доведено в італійському багатоцентровому дослідженні (Barbagallo Sangiorgi G. et al., 1994). Пацієнтам, які перенесли інсульт (n=2044), призначали холіну альфосцерат спочатку внутрішньом'язово у дозі 1000 мг/добу протягом 28 днів, потім перорально по 400 мг тричі на добу протягом 5 міс. Тривале спостереження показало позитивний вплив на когнітивні функції та інші показники неврологічного статусу. Значне зменшення когнітивних порушень було виявлене у 71% пацієнтів. Відзначено добру переносимість препарату і низьку частоту побічних ефектів — всього у 2,14% випадків (печіння у грудях — 0,7%, нудота — 0,5%, порушення сну — 0,4%, головний біль — 0,2%).

Хвороба Альцгеймера та інші деменції

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.

Ефективність холіну альфосцерату було продемонстровано у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 261 пацієнта з альцгеймерівською деменцією легкого або помірного ступеня тяжкості (De Jesus Moreno Moreno M., 2003). Застосування холіну альфосцерату (1200 мг/добу протягом 180 днів) значно сповільнювало погіршення когнітивних функцій. Середнє зниження показника за когнітивною версією шкали для оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS-Cog) у пацієнтів, які отримували холіну альфосцерат, становило 2,42 бала після 90 днів лікування та 3,20 бала наприкінці дослідження (180-й день); $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем для обох. Тоді як у хворих групи плацебо це значення погіршилося на 0,36 після 90 днів лікування та 2,90 — після 180 днів; $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем.

При використанні холіну альфосцерату всі інші параметри — показники за шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), шкалою оцінки геріатричної депресії (GDS), шкалою ADAS для аналізу поведінки (ADAS-Behav), шкалою загального клінічного враження (CGI) та кінцеві значення за шкалою ADAS-Total — послідовно поліпшилися після 90 і 180 днів порівняно з вихідними, тоді як у групі плацебо вони залишалися незмінними або погіршувалися. Статистично значущі відмінності спостерігалися при прийомі холіну альфосцерату після 90 та 180 днів

щодо аналізу за методами ADAS-Cog, MMSE, GDS, ADAS-Total та CGI, а також після 180 днів лікування — за ADAS-Behav та шкалою оцінки гастроінтестинального профілю симптомів (GIS).

Черепно-мозкова травма

Холінергічна система блукаючого нерва здатна знижувати активність запальної реакції, спричиненої ЧМТ, імовірно, за рахунок впливу вторинного медіатора (наприклад, греліну). Отже, вважається можливою здатність холінергічної стимуляції пригнічувати запальну реакцію, що розвинулася внаслідок ЧМТ. Це було підтверджено дослідженням, у якому оцінювали ефект холіну альфосцерату (в дозі 1000 мг/добу внутрішньом'язово протягом 14 днів і 800 мг/добу перорально впродовж наступних 28 днів) у пацієнтів із гострим травматичним пошкодженням мозку. Було виявлено, що після 3 місяців терапії неврологічний статус поліпшився в 96% пацієнтів без розвитку побічних ефектів (Mandat T. et al., 2003).

У дослідженні І.Б. Куцемелова і співавт. (2016) використанні холіну альфосцерату в комплексній терапії хворих, які перенесли ЧМТ різного ступеня тяжкості, дозволило досягти помітного поліпшення у когнітивній та психоемоційній сферах, що виражалося у підвищенні продуктивності, концентрації та стійкості уваги, зниженні рівня тривоги. Крім того, було продемонстровано ефективність холіну альфосцерату в лікуванні центрального і периферичного запам'ятовування у хворих із ЧМТ легкого, середнього і тяжкого ступеня, достовірно зменшення частоти нападів головного болю. За час лікування препаратом у жодного пацієнта не спостерігали значущих небажаних побічних ефектів, також не було зареєстровано змін у показниках артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Після закінчення терапії 78% хворих у групі холіну альфосцерату повідомили про значне покращення свого стану.

Застосування холіну альфосцерату для поліпшення фізичної та психомоторної функцій

Нещодавно було встановлено, що холіну альфосцерат є ефективним ергогенним агентом. У дослідженні L. Marcus et al. (2017) порівнювали ефективність цього препарату (у двох дозах), кофеїну та плацебо для підвищення ізометричної сили й психомоторної функції.

Здорових чоловіків рандомізували для прийому холіну альфосцерату (250 або 500 мг/добу) кофеїну (200 мг/добу) або плацебо. Ефективність оцінювали за виконанням низки тестів: стрибку проти руху, ізометричного напруження середньої частини стегна, ізометричного силового тесту верхньої частини тіла та психомоторної пильності.

На початку дослідження оцінки за вищевказаними тестами були подібними в усіх групах. Після 7 днів лікування у групх холіну альфосцерату в дозах 250 і 500 мг підвищились сироваткові рівні вільного холіну (на 59 і 132% відповідно), що супроводжувалося значним поліпшенням оцінок фізичної функції. Найкращі результати спостерігались у групі холіну альфосцерату 250 мг.

Отримані дані автори вважають перспективними для застосування холіну альфосцерату як ефективного ергогенного засобу, зокрема у відновлювальний період після гострих цереброваскулярних подій.

Серед представлених на фармацевтичному ринку України лікарських засобів холіну альфосцерату можна відзначити препарат вітчизняного виробництва Центролін (ПАТ НВЦ «Боршагівський ХФЗ»), що випускається у формі розчину для ін'єкцій по 1000 мг в 1 ампулі. Препарат показаний для застосування:

- у гострий період тяжкої ЧМТ із переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура ГМ);
- при дегенеративно-інволюційних мозкових психорганічних синдромах або вторинних наслідках цереброваскулярної недостатності, тобто первинних і вторинних порушеннях розумової діяльності в осіб похилого віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, здатності до концентрації;
- при змінах в емоційній сфері та поведінці (емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у літніх людей).

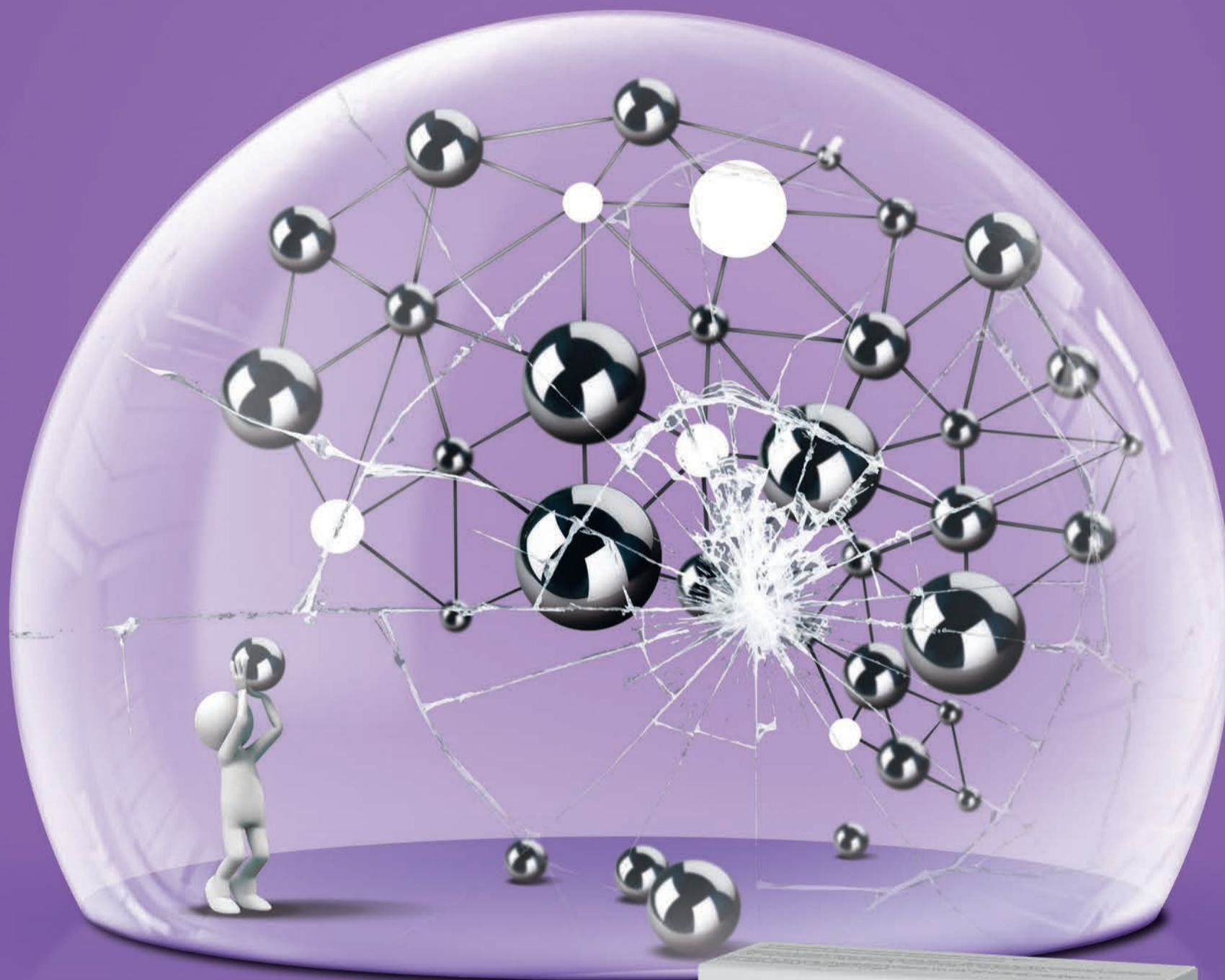
Центролін характеризується високою якістю та гарантованим дотриманням умов виробництва відповідно до вимог стандартів GMP (БХФЗ, 2018).

Підготував Андрон Буряк

Choline alfoscerate

ЦЕНТРОЛІН

Захист та відновлення нервових клітин



- **Подвійний механізм дії:**
 - покращує холінергічну передачу
 - збільшує пластичність нейрональних мембран
- **Відновлює порушений церебральний метаболізм**
- **Відновлює когнітивні функції та поведінкові реакції**



Коротка інформація про лікарський засіб **Центролін**. **Склад.** 1 ампула містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Показання.** Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми. Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності у людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г на добу протягом періоду від 15 до 20 днів. **Побічні реакції.** Реакції у місці введення, тривога, ажитація, безсоння, нудота зниження артеріального тиску. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.** РП № UA/16059/01/01 від 12.06.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40 www.bcprp.com.ua

БХФЗ  bcprp