Холіну альфосцерат – ефективний нейропротектор із множинною дією

Серед попередників холіну особливе місце належить холіну альфосцерату (ХА) завдяки його доведеній ефективності в лікуванні нейродегенеративних та ішемічних уражень ЦНС. До вашої уваги представлено огляд даних літератури, що свідчать про позитивний вплив препарату та його множинні ефекти.

ХА є холіноміметиком центральної дії з переважним впливом на ЦНС. У процесі метаболізму молекула ХА проходить розщеплення на холін (40,5%) – він стимулює синтез ацетилхоліну, який поліпшує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах, і гліцерофосфат, що сприяє утворенню фосфатидилхоліну. Той своєю чергою відновлює фосфоліпідний склад мембран нейронів, покращуючи їхню пластичність (Tayebati et al., 2013). ХА належить до фосфоліпідів, що легко долають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Після абсорбції він може діяти за двома механізмами: використовуватися як субстрат для біосинтезу ацетилхоліну і посилювати холінергічну нейротрансмісію. ХА чинить значні нейропротективні ефекти, підтримуючи мембранну структуру нейронів (Hurtado et al., 2011).

Нейропротективні ефекти ХА

Окрім стимулювального ефекту на когнітивні функції, поліпшення пам'яті й уваги, корекції психоемоційних порушень, ХА позитивно діє на церебральний кровоток, прискорює метаболізм і активує структури ретикулярної формації мозку. Вплив на глію виражений у пригніченні активації запалення, зменшенні внутрішньоклітинного набряку і мікросудинної проникності (Захаров та співавт., 2018). Також встановлено, що використання ХА запобігало загибелі нервових клітин і патологічній активації глії, пригнічувало транскрипцію прозапальних агентів (Tomassoni et al., 2006; Tracey, 2009; Gurun et al., 2009). Описано захисний механізм ХА щодо запальних цитокінів – інтерлейкінів 1 і 6, фактора некрозу пухлин α (Cetinkaya et al., 2013). У клінічному випробуванні Amenta et al. (2014) показано, що ХА чинить нейропротекторні ефекти, запобігаючи атрофії мозку.

За даними метааналізу досліджень ефективності ноотропних препаратів, ХА найактивніший із холін-вмісних фосфоліпідів щодо підвищення рівня ацетилхоліну в мозку. В роботі S.K. Tayebati et al. (2013) продемонстровано перевагу ХА над цитиколіном за впливом на пресинаптичний везикулярний транспорт ацетилхоліну у фронтальній корі головного мозку. Також показано, що підвищення виділення ацетилхоліну в гіпокампі на тлі приймання ХА корелювало з поліпшенням пам'яті та уваги, редукцією афективних і загальномозкових симптомів (як-от втома, запаморочення) у пацієнтів із судинною деменцією. ХА сприяв збільшенню церебрального кровотоку, посиленню метаболічних процесів та активації структури ретикулярної формації мозку. У клінічних дослідженнях когнітивної дисфункції, пов'язаної з цереброваскулярною патологією, включно з мультиінфарктною деменцією, виявлено ефективність терапії ХА щодо поліпшення когнітивних та психоемоційних порушень (Parnetti et al., 2007).

На додачу, нині підтверджено, що застосування ХА через три тижні після епілептичного нападу сприяло поліпшенню когнітивної функції шляхом зменшення смерті нейронів і порушень ГЕБ, а також посилення нейрогенезу в гіпокампі. У дослідженні S.H. Lee et al. (2017) показано захисний ефект ХА (зменшення загибелі нейронів від припадків, індукованих пілокарпіном) в експериментальних тварин. Препарат почали застосовувати через три тижні після розвитку судом і продовжували вводити один раз на день протягом трьох тижнів. Перед умертвінням щурів піддавали тестуванню у водному лабіринті. Збільшення кількості NeuN-позитивних нейронів при лікуванні ХА порівняно з контрольною групою (обробка речовиною-носієм) вказувало на те, що терапія сприяла зростанню числа живих нейронів у ділянці гіпокампа. Таким чином, лікування ХА поліпшувало когнітивну функцію шляхом зменшення смерті нейронів та порушень ГЕБ (Lee et al., 2017).

Попередникам ацетилхоліну та, зокрема, ХА притаманна прохолінергічна ноотропна дія. Тож застосування препаратів ХА у пацієнтів з інсультом та різними типами деменції ефективне з точки зору поліпшення як когнітивної дисфункції, так і поведінкових та психологічних симптомів (Lee et al., 2018). На даний час ХА – один із найбільш когнітивно-орієнтованих препаратів, що сприяє збереженню соціального функціонування і здатності хворих до самообслуговування (Захаров та співавт., 2018).

Клінічні ефекти ХА при нейродегенеративних захворюваннях та порушеннях мозкового кровообігу

У подвійному сліпому багатоцентровому клінічному дослідженні ASCOMALVA оцінювали ефективність дворічного комбінованого застосування інгібітора холінестерази донепезилу і ХА у 210 пацієнтів з ішемічним ураженням головного мозку і хворобою Альцгеймера (середній вік – 77 років). На початковому етапі хворі мали 15-24 бали за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE). Пацієнтів рандомізували на групи активного (донепезил + ХА) та порівняльного лікування (донепезил + плацебо). У процесі аналізу за MMSE і шкалою оцінки когнітивних функцій при хворобі Альцгеймера (ADAS-cog) у групі порівняння було виявлене помірне динамічне погіршення показників. Лікування ж донепезилом і ХА (основна група) перешкоджало їхньому зниженню. Окрім того, у пацієнтів, які отримували ХА, були менш виразні порушення настрою (депресія, тривожність, апатія), оцінені за нейропсихіатричним опитувальником (NPI) (Amenta et al., 2017).

Внаслідок функціональної оцінки було показане зниження балів за шкалами оцінки основних видів діяльності у повсякденному житті (BADL) та здатності до самообслуговування (IADL) в обох групах. Після завершення дворічної терапії показники за обома шкалами були значно кращими у пацієнтів, які отримували активну терапію, порівняно з контрольною групою. За даними нейропсихіатричного дослідження щодо ступеня тяжкості стану хворого та дистресу доглядальників, відзначене суттєве поліпшення параметрів з-поміж пацієнтів, які отримували донепезил і ХА, порівняно з групою донепезилу. Переносимість комбінованої терапії було оцінено як «хорошу».

Тож результати дворічного клінічного спостереження показали, що лікування на основі ХА зумовлює усунення холінергічного дефіциту, ефективне щодо відновлення когнітивних і рухових функцій, здатності до самообслуговування. Комбінація з інгібітором холінестерази у хворих на деменцію сприяє зниженню частоти поведінкових порушень та уповільнює зменшення терапевтичної відповіді, що є поширеною проблемою при довгостроковому лікуванні інгібіторами ацетилхолінестерази (Amenta et al., 2017).

Унікальний механізм дії та клініко-фармакологічні властивості ХА дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейропротективної фармакотерапії при гострих порушеннях мозкового кровообігу, зокрема ішемічному інсульті та транзиторних ішемічних атаках (ТІА). Висока клінічна ефективність і добра переносимість ХА були показані в декількох клінічних дослідженнях. Наймасштабнішим було S.G. Barbagallo et al. (1994) за участю 2058 пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу (інсульт або ТІА). Через 10 днів після епізоду вони отримували ХА за схемою 1000 мг/добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно протягом 28 днів, а далі по 800 мг/добу перорально п'ять місяців. Застосування ХА сприяло швидшому регресу неврологічного дефіциту, достовірному зменшенню функціонального обмеження щоденної діяльності та поліпшенню когнітивних функцій (Barbagallo et al., 1994).

Також показовими є результати масштабного мультицентрового трирічного дослідження ефективності ХА в 96 осіб із гострим ішемічним інсультом. При введенні препарату з першої доби ішемічного інсульту і до 90-ї доби (1-15-й дні – 2000 мг/добу, 15-30-й дні – 1000 мг/добу, далі – 800 мг/добу) вже до 30-го дня у пацієнтів відзначалося істотне поліпшення здатності до самообслуговування (<2 балів за шкалою Ренкіна), до 90-го дня – зниження неврологічного дефіциту (<2 балів за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США) (Одинак та співавт., 2010).

В основі патогенезу ТІА лежить оборотна локальна ішемія мозку. Тому особлива роль у реабілітації пацієнтів із ТІА належить препаратам із комплексним впливом на глутамат-, γ-аміномаслянокислотні та холінергічні рецептори, до яких належить ХА. Доведено мембрано- і нейропластичний вплив ХА при цереброваскулярній патології. У дослідженні тривалістю 12 місяців за участю осіб, які перенесли ТІА, 94 (основна група) у складі комплексної медикаментозної реабілітації отримували ХА в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно протягом 10 днів, потім 1200 мг/добу вісім тижнів; 257 хворих становили групу порівняння. Аналіз суб'єктивної оцінки симптоматики виявив статистично значущі позитивні ефекти у пацієнтів основної групи: зниження частоти та інтенсивності головного болю, відчуття запаморочення і порушень координації, поліпшення когнітивних функцій, зменшення астенії, підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Перед початком дослідження рівень тривоги і депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) в обох групах становив 8-10 балів. До кінця 12-го місяця відзначалося зниження показників до 7,0 у пацієнтів основної групи і до 7,4 – групи порівняння. Цереброваскулярні події спостерігалися достовірно частіше у хворих групи порівняння: повторна ТІА – 33 *vs* 11, ішемічний інсульт – 14 *vs* 44, геморагічний інсульт – 5 *vs* 1 відповідно (p<0,05 для всіх подій). Це підтверджує нейропротективний ефект ХА (Костенко та співавт., 2019).

Висновки

На сьогодні ХА можна розглядати як ефективний нейропротектор із множинною дією. Він сприяє збільшенню церебрального кровотоку, посилює інтенсивність метаболічних процесів, поліпшує когнітивні функції, чинить нейропротективний та протизапальний ефект. Препарату властива прохолінергічна ноотропна дія. Ефективність ХА доведено на всіх стадіях гострих порушень мозкового кровообігу і щодо різних рівнів патологічних проявів: нейрохімічного, цитологічного, макроструктурного та клінічного. Усе це свідчить на користь застосування препарату як інструменту вибору при судинній неврологічній патології, нейродегенеративних та ішемічних ураженнях ЦНС.

Підготувала ***Наталія Купко***