

Холіну альфосцерат і нейроваскулярний юніт: нові обґрунтування клінічного застосування

Холіну альфосцерат (α-гліцерил-фосфорилхолін, α-GPC) – фізіологічний попередник ацетилхоліну, виявлений у складі головного мозку, вже кілька десятиліть успішно застосовують для лікування уражень мозку різної етіології. Основними клінічними показаннями для призначення α-GPC є лікування первинних і вторинних когнітивних порушень (наприклад, деменції, постінсультні порушення), а також черепно-мозкових травм у гострому періоді. Важливу роль у патогенезі та відновленні за цих патологій відіграє нейроваскулярний юніт (НВЮ) – анатомо-функціональна одиниця головного мозку, що складається з ендотелію, гліальних клітин і нейронів. В останніх дослідженнях продемонстровано, що позитивні ефекти на НВЮ є одним із механізмів дії α-GPC.

Що таке НВЮ?

НВЮ (рис.) – це комплекс, що складається з нейронів, гліальних і судинних клітин, відповідає за інтеграцію змін у кровопостачанні з підвищенням або зниженням активності нейронів (Kim, Filosa, 2012). Судинні компоненти НВЮ включають ендотеліальні клітини, перичити і гладком'язові клітини судин, тоді як гліальні клітини містять астроцити, мікроглію та олігодендроцити. Кожен елемент тісно й взаємопов'язаний, що створює комплексну анатомічну та функціональну систему контролю церебрального кровотоку (Abbott, Friedman, 2012). Ацетилхолін і його попередник α-GPC відіграють активну роль у регуляції НВЮ. Ці молекули чинять захисну дію і запобігають загибелі нейронів, активації мікроглії, порушенню гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), подальшому неврологічному uszkodженню (Inazu, 2019).

НВЮ підтримує оптимальне функціонування мікросередовища мозку, сприяючи виживанню нейронів та обробці інформації шляхом регулювання проникності ГЕБ і церебрального кровотоку. Ушкодження НВЮ спричиняє збій у роботі ГЕБ та порушення церебрального кровообігу,

що може відповідати патофізіології нейродегенеративних захворювань. За такого стану надходження до мозку кисню та поживних речовин зменшується, як і елімінація нейротоксичних речовин (Sweeney et al., 2018). Щільні та міцні міжклітинні з'єднання мають вирішальне значення для контролю проникності ендотелію і допомагають підтримувати нормальну фізіологічну функцію мозку, обмежуючи надходження макромолекул, токсинів, небезпечних патогенів (Daneman, Prat, 2015).

Значення порушень НВЮ при поширених захворюваннях головного мозку

НВЮ відіграє провідну роль у патофізіології ішемічного інсульту завдяки впливу на ГЕБ, запальну імунну відповідь, виживанню нейронів та нейроваскулярному відновленню. Фармакотерапія, спрямована на НВЮ, сприяє реканалізації та покращує прогноз після інсульту (Wang et al., 2021).

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) викликає тривалі структурні й функціональні зміни НВЮ, які спричиняють посттравматичну

нейродегенерацію (Zhou et al., 2020). Для попередження цих змін одного впливу на нейрони (т. зв. чиста нейропротекція) недостатньо, адже необхідна захисна дія на всі клітини НВЮ (Lok et al., 2015).

При нейродегенеративних захворюваннях, як-от хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, судинна деменція та когнітивні дисфункції іншого генезу, відбувається порушення цілісності ГЕБ, мозкового кровотоку, виведення нейротоксинів – процесів, за які відповідає НВЮ (Yu et al., 2020; Nelson, 2022). Через це НВЮ розглядають як перспективну терапевтичну мішень для препаратів, які мають здатність впливати на всі його складові.

Позитивні ефекти α-GPC на НВЮ

Вплив на нейрони

В низці експериментальних досліджень вивчали здатність α-GPC попереджувати зміни нейронів при цереброваскулярних захворюваннях (Tomassoni et al., 2006, 2012; Tayebati et al., 2009, 2015). α-GPC забезпечував підвищення рівня вільного холіну і фосфоліпідів для синтезу ацетилхоліну та відновлював компоненти мембрани нервових клітин. Крім того, α-GPC підвищував рівень ацетилхоліну і його вивільнення в гіпокампі – частині головного мозку, що бере участь у формуванні емоцій та консолідації пам'яті (Sigala et al., 1992; Amenta et al., 2006). Ці доклінічні дані пояснюють позитивні результати клінічних досліджень, у яких α-GPC застосовували при деменції у дорослих (Amenta et al., 2020).

У дослідженні Jeong Yu і співавт. (2022) призначення α-GPC протидіяло підвищенню рівня гормонів стресу, зменшувало втрату слуху та запобігало uszkodженню нейронів. Автори вважають, що цей ефект пов'язаний зі збільшенням холінацетилтрансферази та зменшенням нейрозапалення.

Вплив на астроцити

У НВЮ астроцити (астроглія) відіграють важливу роль у трофіці, підтримці та захисті нейронів, збереженні цілісності ГЕБ (Han et al., 2022). Астроцити огортають кровоносні судини кінцевими ніжками й опосередковують передачу і рух молекул між нейронами та кровоносними судинами. В культурах астроцитів додавання α-GPC у різних концентраціях забезпечувало підвищення активності трансглутамінази – ферменту, необхідного для нормального функціонування цих клітин (Bramanti et al., 2008). У дослідженнях *in vivo* α-GPC зменшував астрогліоз і запобігав втраті нейронів (Tomassoni et al., 2006).

Вплив на мікроглію

Мікроглія – головні імунні клітини центральної нервової системи (ЦНС), схожі на периферичні макрофаги. α-GPC чинить протизапальні ефекти, запобігає надмірній активації мікроглії й відкладанню трансферину – амілоїдогенного білка, що бере участь у вікових когнітивних порушеннях (Kim J.H. et al., 2018; Matsubara, et al., 2018).

Вплив на ендотеліальні клітини та перичити

Важливою функцією ендотеліоцитів є виведення з ЦНС метаболітів і нейротоксичних субстанцій. Своєю чергою, перичити, котрі «огортають» ендотеліальні клітини, є ключовою ланкою ГЕБ, регулюють кровоток на капілярному рівні. В експериментальних дослідженнях

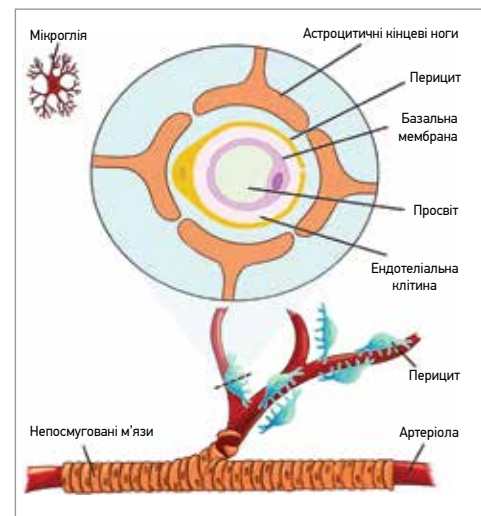


Рис. Елементи НВЮ

було доведено, що холінвісні фосфоліпіди підтримують тісні контакти між ендотеліоцитами і перичитами, підвищують рівні стовбурових клітин – попередників ендотеліоцитів, чинять нейропротекторний ефект у разі мозкової ішемії (Gutiérrez-Fernández et al., 2012).

Результати застосування α-GPC: приклади клінічних досліджень

L. Parnetti та співавт. (2001) проаналізували результати 13 клінічних досліджень за участю пацієнтів із гострим інсультом або із транзиторною ішемічною атакою. Призначення α-GPC покращувало функціональний стан і когнітивні функції, зменшувало неврологічний дефіцит і добре переносилося.

В італійському багатоцентровому дослідженні пацієнтам, які перенесли інсульт (n=2044), призначали α-GPC спочатку внутрішньом'язово в дозі 1000 мг/добу протягом 28 днів, потім перорально по 400 мг 3 р/добу протягом 5 міс. Тривале спостереження показало позитивний вплив на когнітивні функції та інші показники неврологічного статусу. Значне зменшення когнітивних порушень було виявлено в 71% пацієнтів. Відзначено хорошу переносимість препарату та низьку частоту побічних ефектів – лише в 2,14% випадків (Barbagallo Sangiorgio G. et al., 1994).

Ефективність α-GPC при легких або помірних когнітивних порушеннях було продемонстровано в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні De Jesus Moreno Moreno (2003). Застосування α-GPC (1200 мг/добу протягом 180 днів) значно сповільнювало погіршення когнітивних функцій. α-GPC достовірно покращував усі оцінювані параметри – бали за шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), шкалою оцінки гериатричної депресії (GDS), шкалою для аналізу поведінки (ADAS-Behav), шкалою загального клінічного враження (CGI) та кінцеві значення за шкалою ADAS-Total, тоді як у групі плацебо вони залишалися незмінними або погіршувалися.

У пацієнтів із ЧМТ різного ступеня тяжкості використання α-GPC у комплексній терапії дозволило досягти помітного поліпшення в когнітивній та психоемоційній сферах, що виражалося в підвищенні продуктивності, концентрації й стійкості уваги, зниженні рівня тривоги (Кущемелова І.Б. і співавт., 2016).

Гліатилін від компанії Italfarmaco – оригінальний італійський препарат α-GPC, що випускається у формі капсул і розчину для ін'єкцій. Основними показаннями для призначення Гліатиліну є гострий період тяжкої ЧМТ, вікові мозкові зміни та вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні й вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, котрі характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації, а також змінами в емоційній сфері й сфері поведінки (емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія в людей літнього віку).

Останні дослідження доводять, що Гліатилін позитивно діє на всі компоненти НВЮ, отже, є патогенетичним засобом із комплексною нейропротекторною дією.

Підготував В'ячеслав Килимчук



ГЛІАТИЛІН®

Оригінальний холіну альфосцерат з чистотою молекули 99,9%¹ Проникає через ГЕБ³

Все буде

УКРАЇНА

- ІНСУЛЬТ^{9,10,11}
- ЧМТ⁷
- ДЕМЕНЦІЯ⁹

ГЛІАТИЛІН – ЧИСТА МОЛЕКУЛА ЯСНОГО РОЗУМУ: 99,9%²

- ✓ ЗМЕНШУЄ розміри ураження мозку при ЧМТ⁷
- ✓ ВІДНОВЛЮЄ неврологічний дефіцит¹¹
- ✓ ЗАХИЩАЄ тканину мозку від руйнування⁹
- ✓ ПОКРАЩУЄ когнітивну функцію¹⁰
- ✓ СПРИЯЄ захисту від інвалідації^{10,11}

Кратка характеристика лікарського засобу Гліатилін в ампулах та капсулах.
Гліатилін є засобом, що належить до групи центральних холіноміметиків з переважачим впливом на центральну нервову систему (ЦНС). До складу лікарського засобу входить 40,5% метаболічно захищеного холіну, що забезпечує його вивільнення в головному мозку. Гліатилін покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах, позитивно впливає на пластичність нейронних мембран і функцію рецепторів. **Показання:** гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем uszkodження (порушення свідомості, кома, волюнтарна гіперкінезія, симптоми uszkodження стовбура мозку), дегенеративно-інволюційний мозковий психогенний синдром або наслідки цереброваскулярної недостатності: порушення пам'яті, сплутаність свідомості, дезорієнтація, зміни в емоційній сфері та сфері поведінки, псевдомеланхолія у людей літнього віку. Як правило, препарат добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливе виникнення нудоти, тривожки, ажитації, безсоння. Дуже рідко можливі абдомінальний біль та короткотривала сплутаність свідомості. Для більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.
Виробник лікарського засобу: Italfarmaco S.p.A., Італія.
Р.Л.М.03 України для Гліатиліну ампули № 2109 UA/2196/01/01 від 17.10.2019; Р.Л.М.03 України для Гліатиліну капс. № 1942 UA/2196/02/01 від 13.09.2019.

1. Інструкція до застосування лікарського засобу Гліатилін. 2. (W020015189766) PROCESS FOR THE PURIFICATION OF L-ALPHA-GLYCEROPHOSPHORYLCHOLINE. 3. Tayebati S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic neurotransmitters in the rat. J. Neurosci. 2011. Mar 15;30(12):49-57. 4. L. Parnetti et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Drugs & Aging. 2001; Vol. 2, No. 3:13-19. 5. https://www.italfarmaco.com/. 6. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications/Ed. by G. Cives, F. Pallau. ACS Press, USA 1995: 228-247. 7. Птичко В.О. та ін. Застосування препарату Гліатилін при консервативній фармакотерапії тяжкої ЧМТ з контузійним ураженням рівня головного мозку. МНС, 2016. 8. Mandat T, Nika A, Marowka R, Kozlowski A, Zielinski S, Rogozinski J. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in stroke-related injury. Neurol Neurochir Pol. 2003. 9. Francesco Amenta et al. Holine Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease. Interim 9-Year Results from the ASCOMIA Trial. Journal of Alzheimer's Disease 76 (2020) 317-329. 10. Barbagallo S. G. et al. Glycero-phosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks/An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269. 11. Міщенко Т.С., Міщенко В.М., Гліатилін в лікуванні післяінсультних хворих, Здоров'я України №3(22), 2012.

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404.
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127
dileo-farma.com.ua