Ацетилхолін – різноманіття функцій і важливість для здоров'я

За матеріалами Неврологічної науково-практичної конференції з міжнародною участю «XV Нейросимпозіум» (12-15 вересня 2023 р., м. Львів)

У вересні цього року в змішаному форматі відбулася неврологічна науково-практична конференція з міжнародною участю «XV Нейросимпозіум», яка була присвячена сучасним підходам до лікування болю, захворюванням екстрапірамідної нервової системи, діагностиці та лікуванню розсіяного склерозу, а також сучасним аспектам захворювань периферичної нервової системи, нейроінфекції тощо. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповіді професорки Вікторії Кеніні (Латвія) на тему «Всюдисущий ацетилхолін», яку вона представила у межах цього заходу.

Як зазначила доповідачка, порівняно з іншими нейротрансмітерами ацетилхолін є одним із «найпрактичніших», дію якого можна коригувати різними способами. Власне, поняття «нейротрансмітери» стало відоме не так давно –ацетилхолін було відкрито як перший нейротрансмітер 1936 року. Сер Генрі Дейл отримав Нобелівську премію за опис ацетилхоліну як речовини, що переносить імпульс, допомагаючи клітинам «комунікувати» одна з одною. І ацетилхолін, і рецептори, які готові з ним зв'язуватися, дуже широко представлені в організмі людини.

Головна структура, яка відповідає за пам'ять, концентрацію та мотивацію, – це підкіркова речовина головного мозку. Саме там у значній концентрації є холінергічні рецептори. Зв'язування з ними ацетилхоліну дуже важливе для когнітивної функції.

Як відомо, пацієнти з хворобою Альцгеймера (ХА) отримують лікування інгібіторами ацетилхолінестерази (іАХЕ) – ферменту, який розщеплює ацетилхолін, щоб підвищити його концентрацію.

Головні функції ацетилхоліну:

- є медіатором центральної та периферичної нервової системи;
- задіяний у формуванні та координації пам'яті;
- залучений до процесу концентрації уваги;
- бере участь у модуляції сну (надважливий аспект).

Ацетилхолін і його концентрація – дуже важливі для модуляції фази швидкого сну (REM-фази), під час якої активність головного мозку є підвищеною («розкладаючи по поличках» події попереднього дня). За недостатньої концентрації ацетилхоліну цей процес порушується («вранці в голові такий безлад, як був увечері»; «відчуття, що начебто не спав»). Порушення сну, особливо ті, що відбуваються з віком, можна пов'язувати з нестачею ацетилхоліну.

Ацетилхолін важливий для функціонування периферичної нервової системи, зокрема для корекції больових відчуттів, а також для імунної системи. Доповідачка представила дані дослідження M. Janeczek et al. (2018), у якому вивчали процес старіння головного мозку і його вплив на когнітивну функцію людини. Природно, що старіння супроводжується певними особливостями поведінки, мислення, ригідністю у спілкуванні. Хоча є особи, яких називають «суперейджери» – ті, у кого у віці >80 років мислення залишається так само чітким і гострим, як у сорокарічних. Вчені порівнювали дві групи осіб (літнього віку та суперейджери), щоб з'ясувати, чим вони вирізняються. Зокрема, мали на меті перевірити припущення, що в тих, у кого довше збережена когнітивна функція, має бути вищий рівень ацетилхоліну і краще його продукування.

Так, за результатами дослідження, у цій популяції є нижчою концентрація ацетилхолінестерази. Парадокс полягає в тому, що виділення ацетилхоліну в головному мозку, який старіє, зменшується. І в суперейджера, і в людини, яка «старіє в межах норми» виділяється однакова кількість ацетилхоліну. Втім, у тих, хто має суперкогнітивні здібності, поглинання та розщеплення ацетилхоліну практично не відбувається, бо збільшення інтенсивності його розщеплення – це одна з ознак старіння.

Отже, необов'язково чекати на розвиток деменції, щоб почати вживати іАХЕ. Така терапія потрібна також, якщо людина хоче довше зберегти когнітивну функцію.

Пані Кеніна також акцентувала увагу учасників конференції на ролі ацетилхоліну у формуванні відчуття болю. На цей процес мають вплив багато чинників, але ацетилхолін – одна з тих речовин, які контролюють і коригують больовий синдром. Власне, за зниженого рівня ацетилхоліну антидепресант може відігравати роль додаткового знеболювального засобу. Препарати іАХЕ теж є ефективними, особливо для пацієнтів літнього віку, у яких відчуття болю посилюється. Вона представила дані досліджень останніх років, за якими з віком продукування холінестерази збільшується, внаслідок чого зменшується рівень ацетилхоліну і загострюється сприйняття болю (Eldufari et al., 2019).

На її думку, нині протибольова терапія перебуває в певному «глухому куті» (спостерігається опіоїдна криза, оскільки протизапальні нестероїдні речовини вичерпують свої можливості). Отже, гостро постає запитання: як допомогти пацієнту, який страждає від болю? Зазвичай клініцисти додають до схеми лікування антидепресанти, намагаючись збільшити концентрацію дофаміну й серотоніну. Ефективним може бути й збільшення концентрації ацетилхоліну. За міастенії застосування іАХЕ та збільшення концентрації ацетилхоліну – перший крок у лікуванні («золотий стандарт»), який для багатьох пацієнтів є достатньо ефективним уже на ранніх етапах терапії.

Із віком відбуваються різні зміни у синапсі, зокрема, знижується активність мітохондрій, і навпаки, підвищується концентрація ацетилхолінестерази, а отже, знижується кількість ацетилхоліну. Тому процес старіння супроводжується підвищеною втомлюваністю та зниженою працездатністю. Як відомо, іАХЕ (не в такій дозі, звичайно, як за міастенії) можуть поліпшити самопочуття.

Пані Кеніна навела випадок із власної практики: пацієнтка з міастенією погано переносила стандартну терапію піридостигміном, тож їй було призначено іпідакрин. Її мати, жінка похилого віку, вирішила також приймати цей препарат, хоча в неї не було міастенії, і через певний час вона відчула, що почувається набагато краще. Як логічне підтвердження можна зробити висновок, що компенсація рівня ацетилхоліну (у міру зниження активності та концентрації ацетилхолінестерази) є патогенетичним механізмом вирішення питання втомлюваності та зниженої працездатності.

Цікавим також є залученість ацетилхоліну до роботи імунної системи. Так, без достатньо високої концентрації ацетилхоліну Т-клітини (лімфоцити, що відіграють центральну роль у клітинній специфічній імунній відповіді та противірусному захисті) не здатні адекватно функціонувати, зокрема рухатися до вогнища інфекції. Доведено також протизапальну дію ацетилхоліну, що інгібує запальні протеїни (інтерлейкін 6, інтерлейкін 1β) і стимулює активацію макрофагів.

Отже, в ослабленні імунітету через старіння, разом з іншими чинниками, відіграє важливу роль зниження рівня ацетилхоліну (через підвищену концентрацію ацетилхолінестерази). Це доведено в кількох дослідженнях у період пандемії COVID-19, де рівень ацетилхоліну безпосередньо корелював із виживанням пацієнтів, які потрапили до реанімації (Qian et al., 2021).

Тобто рівень ацетилхоліну, стан імунітету та прогноз пацієнта з інфекційним захворюванням безпосередньо пов'язані, що важливо пам'ятати в повсякденній практиці.

Професорка також акцентувала увагу на важливості раціонального харчування, оскільки процес продукування ацетилхоліну потребує холіну. Тож необхідними є продукти, які містять високі концентрації холіну (наприклад, яйця і печінка) та сприяють синтезу ацетилхоліну в організмі людини (Shawky et al., 2015). Окрім харчування, важлива фізична діяльність, яка сприяє підвищенню рівня активності багатьох нейромедіаторів, зокрема й ацетилхоліну. Утворення β-амілоїду – це один із патогенетичних механізмів, який призводить до ХА. Ацетилхолінестераза зв'язується з β-амілоїдом, а зниження її концентрації та активності сприяє поліпшенню прогнозу щодо ХА й моделюванню когнітивної функції. Тому фізична активність є вкрай важливою.

Повертаючись до пандемії COVID-19, доповідачка зауважила, що довготривала ізольованість позначилась також на психологічному стані людей, можливо, навіть на когнітивній функції, що теж має своє обґрунтування. У межах експерименту на щурах тварин, які мали когнітивні порушення, поділили на дві групи: у першій вони комунікували між собою, у них відбувалось навчання та інші активності; у другій – не мали спілкування. Зрештою, у представників першої групи знижувалася активність ацетилхолінестерази (Ali et al., 2017). Отже, соціальна активність, проведення часу з друзями, родиною, відвідування громадських заходів – усе це має вплив на рівень ацетилхолінестерази в організмі людини.

Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено досить велику групу препаратів іАХЕ, які вирізняються за своїми властивостями. Наприклад, донепезил, який блокує вироблення ацетилхолінестерази на 72 години, є препаратом вибору. Галантамін або ривастигмін блокують вироблення ацетилхолінестерази на 7-8 годин і пригнічують її дію. Застосування цих препаратів суроводжується холінергічними побічними ефектами, як-от посилене виділення слини, сльозоточивість, сповільнення серцевої діяльності. Це слід брати до уваги, особливо коли йдеться про пацієнтів літнього віку.

Іпідакрин (в Україні зареєстровано оригінальний іпідакрин – Нейромідин®) має біологічно вигідну комбінацію двох молекулярних ефектів – блокади калієвої проникності мембрани та інгібування холінестерази. При цьому блокада калієвої проникності мембрани відіграє вирішальну роль. Цей препарат блокує ацетилхолінестеразу на значно меншу кількість часу, збільшуючи концентрацію ацетилхоліну, а потім знову відновлюється функціонування ацетилхолінестеринстерази (на кшталт «тренування», періодичне підвищення концентрації ацетилхоліну). Іпідакрин рідко спричиняє холінергічні побічні ефекти, оскільки має досить м'яку дію. Він ефективний за больових синдромів (як засіб додаткової терапії); порушень сну; інфекційних захворювань.

Зрештою, пані Кеніна побажала, щоб у всіх із віком не підвищувався, а навпаки, знижувався рівень ацетилхолінестерази за допомогою різних шляхів, щоб усі залишалися здоровими, сильними і когнітивно активними.

Підготувала ***Наталія Купко***

Нейромідин® із подвійним патогенетичним механізмом дії[1-3]:

- **прискорює відновлення уражених корінців та нервів;**
- **стимулює проведення нервового імпульсу;**
- **знижує інтенсивність больового синдрому.**

*Джероло: Proxima, Rx test, Q1-3 2022 data

1. Дамулін І.В., Живолупов С.А. зі співавт. Нейромідин у клінічній практиці. 2-ге вид., перероб. і доп. – М.: ТОВ «Медичне інформаційне агентство», 2016. – 60 с.
2. Живолупов С.А., Самарцев І.М. Центральні механізми терапевтичної ефективності нейромідину в лікуванні травматичних уражень периферичної нервової системи. Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова. – 2010. – 110(3):25–30.
3. Самарцев І.М., Живолупов С.А., Воробйова М.М., Паршин М.С., Нажмудінов Р.З. Оптимізація диференціальної діагностики та терапії вертеброгенної шийної радикулопатії (дослідження ШЕРПА). Журнал неврології та психіатрії іім. С.С. Корсакова. – 2010. – 120(9):37–46.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОМІДИН® (NEIROMIDIN)
Діюча речовина. Іпідакрину гідрохлорид. Нейромідин® 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій: 1 мл розчину для ін'єкцій (одна ампула) містить 5 мг іпідакрину гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину; Нейромідин® 15 мг/мл, розчин для ін'єкцій: 1 мл розчину для ін'єкцій (одна ампула) містить 15 мг іпідакрину гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що діють на нервову систему, парасимпатоміметики, антихолінестеразні засоби. Код АТХ N07AA. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи: моно- і полінейропатія, полірадикулопатія, міастенія та міастенічний синдром різної етіології; захворювання центральної нервової системи (ЦНС): бульбарні паралічі і парези; відновний період органічних уражень ЦНС, які супроводжуються руховими порушеннями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину, епілепсія, екстрапірамідні порушення з гіперкінезами, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, вестибулярні розлади, механічна непрохідність кишечника й сечовивідних шляхів, виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Порушення з боку серцевої діяльності: підсилене серцебиття, брадикардія. Порушення з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість (після приймання високих доз). Порушення з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння: підсилене виділення секрету бронхів, бронхоспазм. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: підсилене слиновиділення, нудота; після застосування високих доз – блювання. Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: підсилене потовиділення; алергічні реакції, зокрема висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Порушення з боку репродуктивної системи: підвищення тонусу матки. Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язові судоми (при застосуванні високих доз.) Загальні порушення та реакції в місці введення: слабкість (після застосування високих доз). (Розділ скорочено, для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.) **Фармакологічні властивості.** Фармакологічна дія Нейромідину® ґрунтується на комбінації двох механізмів дії: блокада калієвих каналів мембрани нейронів і м'язових клітин; оборотне інгібування холінестерази в синапсах. Нейромідин® посилює дію на гладкі м'язи не лише ацетилхоліну, але й адреналіну, серотоніну, гістаміну та окситоцину. Нейромідин® проявляє такі рішучі фармакологічні ефекти: відновлює і стимулює проведення імпульсу в нервовій системі та нервово-м'язову передачу; посилює скорочуваність гладком'язових органів під впливом усіх антагоністів ацетилхолінових, адреналінових, серотонінових, гістамінових і окситоцинових рецепторів, за винятком калію хлориду; поліпшує пам'ять, гальмує прогрідієнтний розвиток деменції; відновлює проведення імпульсу в периферичній нервовій системі, порушеного внаслідок впливу різних чинників, таких як травма, запалення, дія місцевих анестетиків, деяких антибіотиків, калію хлориду, токсинів тощо; помірно стимулює центральну нервову систему в комбінації з проявами окремих седативних ефектів; проявляє аналгетичний ефект; проявляє антиаритмічний ефект. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Олайнфарм» / JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: вул. Рупніцу, 5, Олайне LV-2114, Латвія / 5 Rupnicu Street, Olaine LV-2114, Latvia.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОМІДИН® (NEIROMIDIN)
Діюча речовина. Іпідакрин. 1 таблетка містить іпідакрину гідрохлориду 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що діють на нервову систему, парасимпатоміметики, антихолінестеразні засоби. Код АТХ N07A A. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи (нейропатії, неврити, поліневрити й полінейропатії, мієлополірадикулоневрити), міастенія та міастенічний синдром різної етіології; бульбарні паралічі й парези; порушення пам'яті різної етіології (хвороба Альцгеймера та інші форми старечого порушення розумової діяльності); затримка розумового розвитку в дітей, відновлювальний період органічних уражень центральної нервової системи, що супроводжуються руховими порушеннями; у комплексній терапії розсіяного склерозу та інших форм демієлінізуючих захворювань нервової системи; атонія кишечника. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину та до інших компонентів препарату, епілепсія, екстрапірамідні порушення з гіперкінезами, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, вестибулярні розлади, механічна непрохідність кишечника й сечовивідних шляхів, виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** З боку серця: часто – серцебиття, брадикардія, біль за грудиною. З боку нервової системи: нечасто (після використання високих доз) – запаморочення, головний біль, сонливість, загальна слабкість, м'язові судоми. З боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння: нечасто – підвищення виділення бронхіального секрету, бронхоспазм. З боку шлунково-кишкового тракту: часто – слиновиділення, нудота. З боку шкіри й підшкірних тканин: часто – посилене потовиділення, нечасто – після прийому високих доз можливі алергічні реакції, зокрема кропив'янка, ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання.) З боку репродуктивної системи: підвищення тонусу матки. (Розділ скорочено, для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.) **Фармакологічні властивості.** Нейромідин® – це препарат, що має біологічно вигідну комбінацію двох молекулярних ефектів: блокади калієвої проникності мембрани та інгібування холінестерази. При цьому блокада калієвої проникності мембрани відіграє вирішальну роль. Нейромідин® посилює вплив ацетилхоліну, адреналіну, серотоніну, гістаміну, окситоцину на гладкі м'язи. Нейромідин® проявляє такі рішучі фармакологічні ефекти: стимуляція і відновлення нервово-м'язової передачі; відновлення проведення імпульсу в периферичній нервовій системі після її блокади різними агентами (травма, запалення, дія місцевих анестетиків, деяких антибіотиків, калію хлориду, токсинів тощо); посилення скорочуваності гладком'язових органів; специфічна помірна стимуляція центральної нервової системи з окремими проявами седативного ефекту; покращення пам'яті та здатності до навчання; аналгетичний ефект. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Олайнфарм» / JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: ввул. Рупніцу, 5, Олайне LV-2114, Латвія / 5 Rupnicu Street, Olaine LV-2114, Latvia.

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або в якості індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.
Якщо виникла підозра на побічні реакції, із запитаннями щодо якості та помилок під час застосування лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що стосуються викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, м. Київ 02096, Україна; моб. +380 (93) 631-22-96, ел. пошта dmytro.savchenko@insuvia.com
Запитання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте за адресою:

Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», просп. В. Лобановського, 119х, офіс 34, м. Київ 03039.

Neiromidin30122022UA

OlainFarm