



Комбинированная терапия холина альфосцератом и донепезилом при болезни Альцгеймера. Промежуточные результаты исследования ASCOMALVA

Диагностика и лечение когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста – актуальная проблема. По данным российской статистики, когнитивные нарушения различной степени тяжести выявляются приблизительно у 70% пациентов старше 60 лет, обратившихся на консультацию к неврологу. В рамках XI Всероссийского съезда неврологов по приглашению компании CSC Pharma профессор университета Камерино (Италия) Франческо АМЕНТА (Francesco AMENTA) выступил с докладом, в котором представил промежуточные четырехлетние результаты исследования ASCOMALVA о влиянии терапии донепезилом и холина альфосцератом на когнитивные функции пациентов с болезнью Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием.



Терапевтический подход, принятый европейскими (Европейским медицинским агентством) и североамериканскими (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов) регуляторными органами для симптоматического лечения болезни Альцгеймера, подразумевает применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, галантамин и ривастигмин. Клинические исследования показали, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы замедляют прогрессирование симптомов болезни Альцгеймера в среднем на 9–12 месяцев, после чего эффективность этих препаратов постепенно снижается. По данным систематических обзоров, существует очень мало доказательств того, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы влияют на прогрессирование деменции и когнитивных нарушений у пациентов с умеренной стадией болезни Альцгеймера¹. Сведения о роли нарушенной холинергической нейротрансмиссии в процессах старения и прогрессировании болезни Альцгеймера

способствовали развитию холинергической гипотезы гериатрической дисфункции памяти. Были разработаны холинергические стратегии для восстановления дефицита холинергической нейротрансмиссии, которая наблюдается преимущественно в базальных ганглиях переднего мозга. Со времени появления этой гипотезы было опробовано несколько разных фармакологических подходов для коррекции холинергического дефицита. В настоящее время для улучшения холинергической нейротрансмиссии используются четыре группы препаратов: предшественники холина, ингибиторы холинэстеразы, агонисты холинергических рецепторов, стимуляторы высвобождения ацетилхолина. Изучение действия холина альфосцерата показало, что он повышает уровень свободного холина в мозге, усиливает метаболические процессы в мозге, включая синтез мембранных фосфолипидов. В моделях на животных высвобождение ацетилхолина противодействовало возрастным изменениям в структурах коры лобных долей

и гиппокампа. Кроме того, холина альфосцерат продемонстрировал нейротропный эффект². Холина альфосцерат (торговое название Глиатилин) – оригинальный эффективный донор ацетилхолина (в состав препарата входит 40,5% метаболически защищенного холина), эффективно проникает через гематоэнцефалический барьер (благодаря уникальной фосфатной форме), быстро включается в процессы биосинтеза (достигая максимальной концентрации в крови через 20 минут после введения), метаболизируется до холина и фосфатидилхолина – необходимого компонента клеточных мембран. Действует на пресинаптическом уровне, не вызывает периферических нежелательных явлений. Влияние холина альфосцерата на поведенческие и психологические симптомы деменции оценивалось в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании ASCOMALVA, которое проходило в нескольких неврологических центрах Италии с участием 113 пациен-

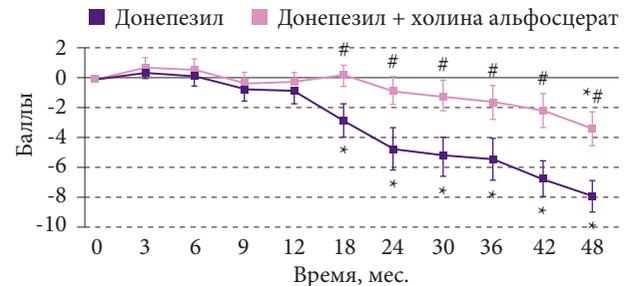
¹ Russ T.C., Morling J.R. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 9. CD009132.

² Amenta F, Ferrante F, Vega J.A., Zaccheo D. Long term choline alfoscerate treatment counters age dependent microanatomical changes in rat brain // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1994. Vol. 18. № 5. P. 915–924.

XI Всероссийский съезд неврологов

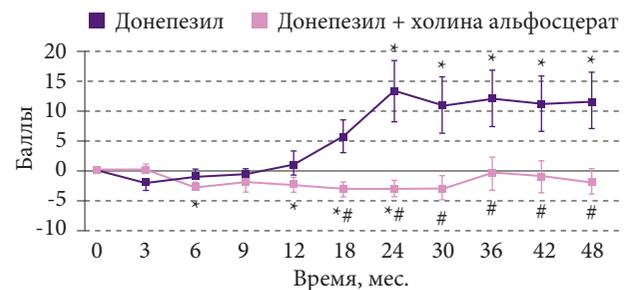
тов с болезнью Альцгеймера, недавно перенесших инсульт³. Основные критерии включения: возраст старше 50 лет, оценка по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) 12–23 балла (легкая и умеренная степень деменции) и как минимум два сосудистых фактора риска (ожирение, диабет, дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, предшествующие цереброваскулярные нарушения и др.). Одна группа получала донепезил 10 мг/сут и холина альфосцерат 1200 мг/сут, вторая группа – донепезил 10 мг/сут и плацебо. Оценка когнитивных функций проводилась по MMSE и шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale) при включении в исследование и через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42 и 48 месяцев (это одно из самых длительных исследований с участием пациентов с болезнью Альцгеймера). У пациентов, получавших холина альфосцерат совместно с донепезилом, когнитивные нарушения прогрессировали значительно медленнее, чем у пациентов, принимавших только донепезил (рис. 1). Особенно значимо это проявлялось у больных, набравших 14–17 баллов по MMSE. Кроме того, у пациентов, получавших холина альфосцерат, были менее выражены нарушения настроения (депрессия, тревожность, апатия), оцениваемые по нейропсихиатрическому опроснику (Neuropsychiatric Inventory – NPI) (рис. 2). Было использовано математическое моделирование времени достижения тяжелой деменции (< 10 баллов по MMSE) с помощью линейной регрессии (таблица). Оказалось, что регрессия имеет высокий коэффициент корреляции ($R^2 > 90\%$). По результатам моделирования, добавление холина альфосцерата к донепезилу позво-

лит отсрочить наступление тяжелой деменции в 1,5–2,9 раза по сравнению с приемом только донепезила, и чем ниже суммарный балл по шкале MMSE, тем более выражено влияние холина альфосцерата на когнитивные нарушения. Профессор Ф. Аментта также выполнил обзор работ, изучавших эффективность других предшественников ацетилхолина и блокаторов ацетилхолинэстеразы у данной категории пациентов. Например, в исследовании CITIRIVAD сравнивались цитиколин и ривастигмин⁴. Через девять месяцев терапии цитиколином прогрессирование когнитивных нарушений тоже замедлилось, но этот показатель был существенно ниже, чем у холина альфосцерата в исследовании ASCOMALVA (7,38 и 23,22% соответственно). По данным итальянских и японских ученых, холина альфосцерат влиял на процессы атрофии вещества мозга во всех отделах у пациентов с болезнью Альцгеймера, то есть демонстрировал нейропротективный эффект^{5,6}. В заключение профессор Ф. Аментта подчеркнул, что холинэргическая стратегия использования прекурсоров холина – добавление холина альфосцерата к стандартному лечению донепезилом, которая была протестирована в исследовании ASCOMALVA, в какой-то мере позволяет уменьшить объем повреждений, происходящих в некоторых областях мозга при болезни Альцгеймера. Согласно полученным результатам когнитивных, функциональных и поведенческих тестов, можно предположить, что наблюдаемые морфологические изменения имеют клиническое значение. Таким образом, совместное назначение ингибитора ацетилхолинэстеразы и холина альфосцера-



p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.
* p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 1. Динамика результатов по MMSE на фоне приема донепезила и донепезила с холина альфосцератом



* p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем.
p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Рис. 2. Динамика результатов по NPI на фоне приема донепезила и донепезила с холина альфосцератом

Прогнозируемое время до перехода в тяжелую деменцию (< 10 баллов по MMSE)

Уровень текущих когнитивных нарушений по MMSE, баллы	Время, мес.	
	донепезил	донепезил + холина альфосцерат
24–21	117	174
20–18	36	90
17–14	30	87
В среднем	66	135

та – оправданная терапевтическая стратегия при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера, особенно в сочетании с сосудистыми факторами риска (последствиями инсульта, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, диабетом). *

³ Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer’s Disease) trial: interim results after two years of treatment // J. Alzheimers Dis. 2014. Vol. 42. Suppl. 3. P. S281–288.

⁴ Castagna A., Cotroneo A.M., Ruotolo G., Gareri P. The CITIRIVAD study: CITiColine plus RIVAstigmine in elderly patients affected with dementia study // Clin. Drug Invest. 2016. Vol. 36. № 12. P. 1059–1065.

⁵ Pini L., Pievani M., Bocchetta M. et al. Brain atrophy in Alzheimer’s disease and aging // Ageing Res. Rev. 2016. Vol. 30. P. 25–48.

⁶ Kishi T., Matsunaga S., Oya K. et al. Protection against brain atrophy by anti-dementia medication in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: meta-analysis of longitudinal randomized placebo-controlled trials // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015. Vol. 18. № 12. ID pyv070.