

Новости XI Всероссийского Съезда Неврологов и IV Конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. По следам выступления профессора Франческо Аменты

С 15 по 19 июня 2019 года в Санкт-Петербурге состоялся объединённый XI Всероссийский съезд неврологов и IV Конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Несколько симпозиумов и докладов были посвящены теме диагностики и лечения когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста, поскольку увеличение доли лиц этого возраста в популяции делает проблему когнитивных нарушений чрезвычайно актуальной. По данным российских исследователей, когнитивные нарушения различной степени выраженности выявляются приблизительно у 70% пациентов старше 60 лет, которые обращаются в поликлинику к неврологу по какой-либо причине.

По приглашению компании CSC Pharma профессор университета Камери-но (Италия) Франческо Амента выступил с докладом, в котором представил промежуточные 4-летние результаты исследования ASCOMALVA. Терапевтический подход, принятый европейскими (EMA) и северо-американскими (FDA) регуляторными органами для симптоматического лечения болезни Альцгеймера, включает ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХэ), такие как донепезил, галантамин и ривастигмин. Несколько клинических исследований показали, что ингибиторы АХэ, в среднем, замедляют прогресс симптомов болезни Альцгеймера на 9-12 мес, но после этого периода эффективность данных препаратов постепенно снижается. Систематические обзоры показали очень небольшие доказательства того, что ингибиторы АХэ влияют на прогрессирование деменции и когнитивных нарушений у пациентов с умеренной стадией деменции при болезни Альцгеймера.



До недавнего времени данные о влиянии нарушенной холинергической нейротрансмиссии на процессы старения и прогрессирование болезни Альцгеймера способствовали развитию холинергической гипотезы гериатрической дисфункции памяти. Поэтому были разработаны холинергические стратегии для восстановления дефицита холинергической нейротрансмиссии, происходящая преимущественно в базальных ганглиях передних отделов мозга. Начиная с гипотезы о связи между уровнем ацетилхолина в мозге и успешностью когнитивной деятельности, было испробовано несколько разных фармакологических подходов для коррекции холинергического дефицита. Возможны 4 пути улучшения холинергической нейротрансмиссии:

- предшественники холина
- ингибиторы холинэстеразы
- агонисты холинергических рецепторов
- стимуляторы высвобождения ацетилхолина

Изучение действия холина альфосцерата показало, что этот препарат повышает уровень свободного холина в мозге, позитивно влияет на метаболические процессы в мозге, включающие синтез мембранных фосфолипидов. В моделях на животных высвобождение ацетилхолина противодействует возрастным изменениям в структурах коры лобных долей и гиппокампа. Доклинические исследования, проведенные итальянскими учеными, показали влияние холина альфосцерата на микроанатомию гиппокампа, а также нейропро-

тективный эффект. Холина альфосцерат (торговое название Глиатилин) является оригинальным эффективным донором АЦх, эффективно проникает через ГЭБ (на 40,5% благодаря уникальной фосфатной форме), быстро включается в процесс биосинтеза (максимум концентрации в крови через 20 мин после введения), метаболизируется до холина и фосфатидилхолина — необходимого компонента клеточных мембран. Действует на пресинаптическом уровне, не имеет периферических нежелательных явлений.

Мультицентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ASCOMALVA проходило в нескольких неврологических центрах Италии. Для оценки влияния холина альфосцерата на поведенческие и психологические симптомы деменции (BSPD) было включено 113 пациентов с болезнью Альцгеймера, недавно перенесших инсульт, имеющих легкие и умеренную деменцию. Основные критерии включения — возраст старше 50 лет, оценка MMSE 12-23 балла, все пациенты имели как минимум 2 сосудистых фактора риска (ожирение, диабет, дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, предшествующие cerebrovаскулярные нарушения и др.). Одна группа пациентов получала донепезил 10 мг/сут и холина альфосцерат 1200 мг/сут, вторая группа пациентов — донепезил 10 мг/сут и плацебо. Оценка когнитивных функций проводилась по тестам MMSE и ADAS-Cog при включении в исследование, через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42 и 48 мес

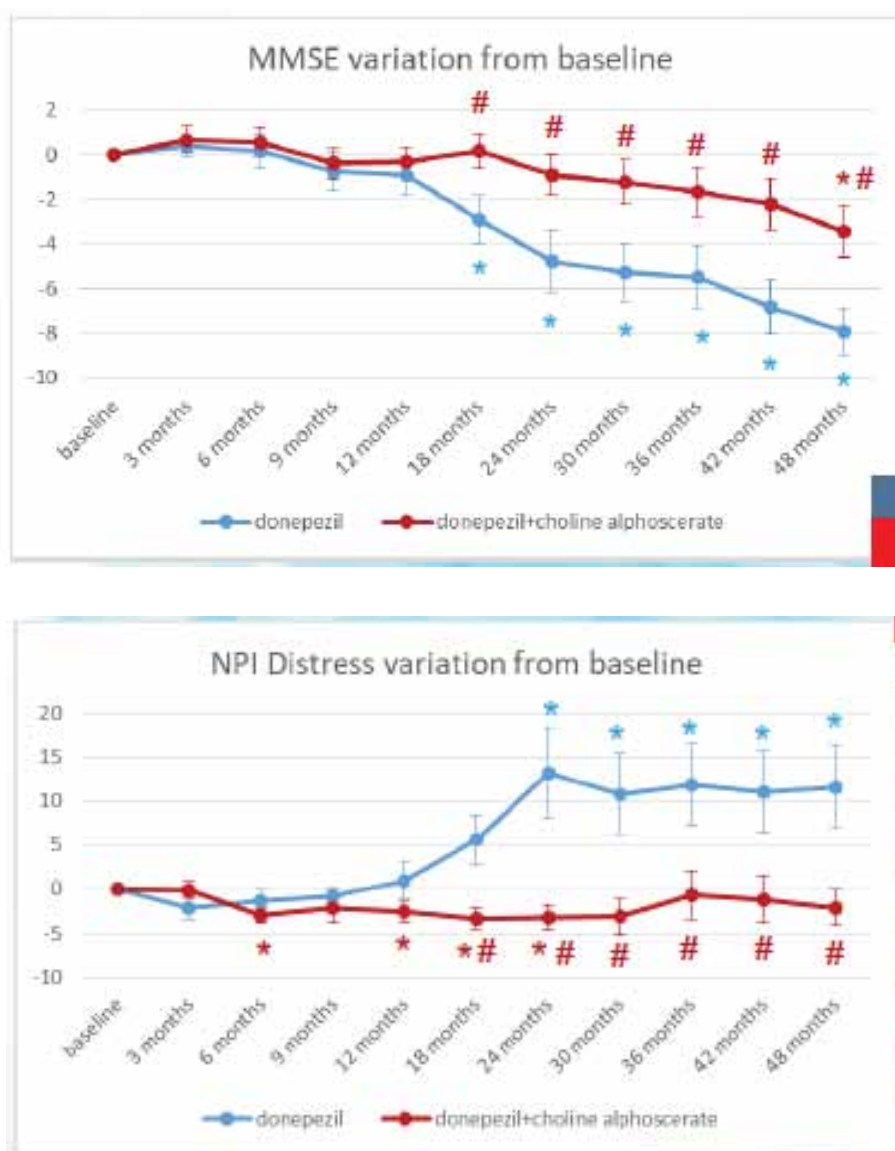


Табл. 1. Конвергенция к тяжелой деменции

Convergence to severe dementia (MMSE<10)		
	Donepezil	Donepezil + Choline Alphoscerate
36 months	66 months	135 months
36 months MMSE 24-21	117 months	174 months
36 months MMSE 20-18	36 months	90 months
36 months MMSE 17-14	30 months	87 months

(это одно из самых длительных исследований у пациентов с болезнью Альцгеймера).

Результаты исследования показали, что у пациентов, получавших холина альфосцерат совместно с донепезилом, когнитивные нарушения прогрессировали значительно медленнее, чем у пациентов, получавших только донепезил (график). Особенно значимо эти изменения были выражены в подгруппе пациентов, имевших оценку MMSE 14-17 баллов (табл. 1). Также нарушения настроения (депрессия, тревожность, апатия) были значительно менее выражены в первой группе пациентов (получавших донепезил и холина альфосцерат) (график).

Исследователи использовали математическое моделирование времени достижения тяжелой деменции (оценка по шкале MMSE < 10 баллов) с помощью линейной регрессии. Было показано, что регрессия имеет высокий коэффициент корреляции ($R^2 > 90\%$). Результаты моделирования показали, что добавление холина альфосцерата к донепезилу увеличивает срок наступления тяжелой деменции в 1,5–2,9 раз, и чем ниже оценка по шкале MMSE, тем более выражено влияние холина альфосцерата на развитие тяжелых когнитивных нарушений у пациента.

Профессор Ф. Амента также сделал обзор исследований эффективности других предшественников ацетилхолина и блокаторов АХэ у данной популяции пациентов. Например, в исследовании CITRIVAD (цитиколин и ривастигмин) также был показано влияние цитиколина через 9 меся-

цев терапии на замедление прогрессирования когнитивных нарушений, но этот показатель был существенно ниже, чем у холина альфосцерата в исследовании ASCOMALVA (7,38% и 23,22%, соответственно).

Профессор Ф. Амента также отметил, что по результатам других исследований итальянских и японских ученых (Pinieta et al., 2016, Kishi et al., 2018) холина альфосцерат продемонстрировал влияние на процессы атрофии вещества мозга во всех отделах у пациентов с болезнью Альцгеймера, то есть нейропротективный эффект.

В заключение профессор Ф. Амента сделал вывод, что холинергическая стратегия использования прекурсоров холина, которая была протестирована в исследовании ASCOMALVA, состоящая в добавлении холина альфосцерата к стандартному лечению донепезилом, в некоторой степени уменьшает объем повреждений, происходящих в некоторых областях мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера. Результаты когнитивных, функциональных и поведенческих тестов предполагают, что наблюдаемые морфологические изменения могут иметь клиническое значение.

Совместное назначение ингибитора АХэ и Холина Альфосцерата может быть оправданной терапевтической стратегией при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера, особенно в сочетании с сосудистыми факторами риска (последствия инсульта, заболевания сердечно-сосудистой системы, диабет).