

На правах рукописи

Чеботарева Анна Дмитриевна

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ ДЕМЕНЦИИ
ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА
ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА**

14.01.11 - Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России **Левин Олег Семенович**

Официальные оппоненты:

Табеева Гюзьяль Рафкатовна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Гехт Алла Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН)

Защита диссертации состоится «25» ноября 2021 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д.208.071.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, строение 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <https://rmapo.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Актуальность темы обусловлена большой распространенностью деменции. Среди лиц старше 60 лет она составляет 5-7%. В связи с ростом доли пожилых людей ожидается рост и количества пациентов с деменцией. Проблема эффективного лечения деменции актуальна как для самих пациентов, так и для ухаживающих лиц и общества в целом.

Самой частой причиной развития деменции является болезнь Альцгеймера (БА). В соответствии с принципами доказательной медицины для лечения деменции при БА показана эффективность лишь двух классов лекарственных средств: ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) и антиглутаматергических средств. ИХЭ применяются и при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как деменция с тельцами Леви (ДТЛ) и болезнь Паркинсона с деменцией (БПД). Доказанное в исследованиях положительное действие этих лекарств имеет клиническое значение только чуть больше, чем у половины пациентов. При этом под положительным действием понимают в основном стабилизацию когнитивных функций, улучшение наблюдается менее чем в четверти случаев. В связи с этим при назначении антидементных препаратов становится необходимым персонализированный подход. Ведется активный поиск как клинических, так и генетических предикторов эффективности и безопасности назначаемого лечения. Возможными предикторами эффективности ИХЭ являются полиморфизмы генов *CYP2D6* и *MDR1 (ABCB1)*.

Цитохром *CYP2D6* принимает участие в метаболизме двух ИХЭ (галантамина и донепезила). В зависимости от генотипа может быть разная активность белка *CYP2D6*. Данные о влиянии полиморфизма гена *CYP2D6* на эффективность и безопасность антидементных средств противоречивы. В двух исследованиях, проведенных в азиатских странах, показано, что носители аллеля *CYP2D6*10* лучше отвечают на лечение донепезилом, что связано с более высокой концентрацией донепезила в крови вследствие его замедленного метаболизма (Zhong Y., 2013; Lu J., 2017). Аллель *CYP2D6*10* распространен в азиатской популяции, тогда как в европейских странах мажорным аллелем является *CYP2D6*4*. Остается неясным, является ли выявление этого аллеля предиктором хорошего ответа на тот или иной ИХЭ у пациентов европеоидной расы.

Еще один кандидат в предикторы эффективности галантамина и донепезила - ген *MDR1 (ABCB1)*. Он кодирует Р-гликопротеин, активность которого может оказывать влияние на проницаемость для ИХЭ гемато-энцефалического барьера. Влияние полиморфизма гена *MDR1* на эффективность антидементной терапии малоизучено. Клинический эффект ИХЭ в зависимости от полиморфизма гена *MDR1* оценивался только в

двух исследованиях (Magliulo L., 2011; Yaowaluk T., 2019). Авторам не удалось выявить статистически значимых различий. Однако в связи с выявленными тенденциями в выводах было отмечено, что полиморфизм гена *MDR1* возможно оказывает влияние на эффективность донепезила.

В связи с этим актуально исследование, является ли полиморфизм генов *CYP2D6* и *MDR1* предиктором эффективности и безопасности антидементных препаратов.

Цель исследования

Оценить возможность персонализации лечения деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1*.

Задачи исследования

1. Оценить клинический эффект ИХЭ в лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.
2. Оценить безопасность применения ИХЭ в лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.
3. Исследовать полиморфизм генов *CYP2D6* и *MDR1* у пациентов с деменцией при нейродегенеративных заболеваниях.
4. Оценить влияние полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1* на клинический эффект и безопасность применения ИХЭ в лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.
5. Проанализировать клинические маркеры эффективности и безопасности применения ИХЭ в лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.

Научная новизна

Доказано, что пациенты с более низким начальным баллом по шкале MMSE хуже отвечают на лечение.

Установлено, что при применении ингибиторов холинэстеразы улучшение может быть достигнуто преимущественно в отношении внимания. Речевые нарушения хуже откликаются на терапию, их прогрессирование не может свидетельствовать о неэффективности проводимого лечения.

Показано, что индекс Ала менее 5, указывающий на дизрегуляторный профиль когнитивных нарушений, может применяться в качестве хорошего прогностического признака в отношении эффективности ИХЭ.

Показано, что медленная титрация дозы и мониторинг ЧСС позволяют избежать как частых легких побочных эффектов, так и серьезных нежелательных явлений.

Выявлено статистически незначимое превосходство галантамина над донепезилом по частоте эффективности (в 1,2 раза) и безопасности (в 2,4 раза) при лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.

Впервые показана ассоциация плохого ответа на лечение ингибиторами холинэстеразы с генотипом GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у пациентов с амнестическим профилем ($r=0,554$, $p=0,007$) и у пациентов моложе 70 лет ($r=0,671$, $p=0,024$).

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

В исследовании получены новые данные по распространенности аллелей и генотипов по генам *CYP2D6* и *MDR1* у пациентов с деменцией при различных нейродегенеративных заболеваниях в российской популяции. В связи с многочисленностью субстратов белков *CYP2D6* и гликопротеина P, эти данные могут быть полезными в дальнейших фармакогенетических исследованиях как ИХЭ, так и других лекарственных средств.

Выявленная умеренная ассоциация гетерозиготного носительства аллеля A гена *CYP2D6* с плохим ответом на лечение у пациентов с амнестическим профилем когнитивных нарушений и у более молодых пациентов может свидетельствовать о роли генетического полиморфизма в патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

В настоящее время для оценки возможного эффекта от назначаемой антидементной терапии необходимо руководствоваться клиническими предикторами эффективности. В нашем исследовании показано, что ИХЭ чаще оказываются эффективными у пациентов с более легкими когнитивными нарушениями. В связи с этим необходимо их раннее назначение пациентам с деменцией. Большой эффект от применения ИХЭ также следует ожидать у пациентов с дизрегуляторным профилем когнитивных нарушений (при значении индекса Ала менее 5).

Большую практическую значимость имеет показанная в исследовании безопасность применения ИХЭ. Медленная титрация препаратов, динамическое наблюдение пациентов, получающих ИХЭ, оценка факторов риска развития нежелательных явлений позволяют избежать серьезных побочных эффектов и свести к минимуму транзиторные нежелательные явления.

Показано, что речевые нарушения в наименьшей степени реагируют на ИХЭ, при оценке эффективности проводимого лечения не следует ориентироваться на их динамику. Оценка эффективности антидементной терапии должна проводиться на основе комплексной оценки когнитивных функций с помощью валидизированных шкал, либо на оценке динамики ориентировки, внимания, зрительно-пространственного гнозиса, а также выраженности функциональных нарушений.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу 9 и 10 неврологических отделений ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ (акт от 01.04.2019 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение ингибиторов холинэстеразы для лечения деменции позволяет добиться стабилизации когнитивных функций у 46,8% пациентов, временного улучшения – у 25,8% пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.
2. Клинически значимые нежелательные явления при применении ингибиторов холинэстеразы развиваются в 14,7% случаев, чаще в первую неделю приема препарата; они нетяжелые и регрессируют в течение нескольких дней после отмены, либо снижения дозы препарата.
3. Гетерозиготное носительство аллеля А по полиморфному маркеру 1846G>А гена *CYP2D6* ассоциировано с плохим ответом на лечение ингибиторами холинэстеразы у пациентов с амнестическим профилем когнитивных нарушений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.11 – Нервные болезни (Медицинские науки), охватывающей изучение этиологии и патогенеза заболеваний нервной системы, разработку новых методов их диагностики, лечения и профилактики, диссертационная работа является фармакогенетическим исследованием, в котором проводился поиск генетических предикторов эффективности и безопасности ИХЭ в лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях. Показано, что определение полиморфных маркеров 1846G>А гена *CYP2D6* и 3435C>Т гена *MDR1* не позволяет предсказать эффективность и безопасность антидементной терапии. Выявлены клинические особенности применения ИХЭ. Показано, что в отличие от распространенного мнения неврологов, назначение ИХЭ безопасно. Они улучшают когнитивный и функциональный статус многих пациентов, однако их применение не позволяет скорректировать речевые нарушения.

Область диссертационного исследования включает в себя разработку алгоритмов оптимизации лечения деменции при нейродегенеративных заболеваниях и соответствует пункту №1 «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы», пункту №18 «Нейрогериатрия» и пункту №20 «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация».

Апробация диссертации и публикации

Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 13 ноября 2018 г.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 20 декабря 2018 г., протокол № 10.

Апробация диссертации состоялась 08 октября 2020 года на расширенном совещании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и

мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Протокол № 23 от 08.10.2020 г.

По теме диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе – 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертационных исследований.

В соответствии с заключением Экспертно-аналитического центра РАН от 03.11.2020 г. № 31120-1 установлено, что «оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, составляет 94,59%, оставшимся 5,41% соответствуют использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Таким образом, по результатам экспертного анализа на использование заимствования материала без ссылки на автора и источник заимствования диссертация признана оригинальной (обладает высокой степенью оригинальности)».

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов научной работы: в формулировании цели и задач исследования, определении дизайна исследования, формировании базы данных пациентов. Автор лично производил сбор материала (набор пациентов – 106 человек, которым проводились сбор анамнеза, неврологический осмотр, в том числе проведение нейропсихологического тестирования, установление диагноза на основании клинических и параклинических данных, оценка динамики когнитивных функций пациента при повторном осмотре, забор крови для генетического тестирования). Автор провел анализ данных генетического исследования, проведенного сотрудниками НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Автор лично провел анализ и статистическую обработку полученных результатов, подготовил материалы для публикаций и представил полученные в ходе исследования результаты в диссертационной работе.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 1 графиком, 2 схемами, 4 диаграммами, 33 таблицами. Список литературы включает 53 источника на русском языке и 111 источников на английском языке.

Методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования является определение цели и задач исследования, выбор методов и

средств, которые позволяют решить поставленные задачи и достичь цели исследования. Методологической базой явились труды отечественных и зарубежных специалистов, занимающихся разработкой теоретических и практических аспектов ведения пациентов с деменцией при различных нейродегенеративных заболеваниях. В диссертационном исследовании проведен поиск генетических предикторов эффективности антидементной терапии, проанализированы данные об эффективности и безопасности ингибиторов холинэстеразы.

Исследование проведено в 2018-2020 гг на базе Центра экстрапирамидных заболеваний ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Лабораторная диагностика проведена на базе НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в рамках государственного задания «Оптимизация применения жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств на основе клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины (генетика, фармакогенетика и фармакокинетика) у пациентов с коморбидной патологией различных возрастных групп», регистрационный номер ААА-А20-120031090033-8.

Объект исследования - 106 пациентов с деменцией:

- 31 пациент с болезнью Альцгеймера (БА) (согласно критериям McKhann и соавт., 2011 г.);
- 44 пациента с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) (согласно критериям I.McKeith и соавт., 2005 г.);
- 31 пациент с болезнью Паркинсона с деменцией (БПД) (диагноз болезни Паркинсона устанавливался согласно критериям MDS 2015 г., диагноз болезни Паркинсона с деменцией - на основании алгоритма, рекомендованного экспертной комиссией MDS 2007 г.).

Предмет исследования: эффективность и безопасность применения ингибиторов холинэстеразы, полиморфизмы 1846G>A гена *CYP2D6* и 3435C>T гена *MDR1*, а также их взаимосвязь.

Критерии включения: наличие деменции легкой или умеренной степени выраженности; деменция обусловлена одним из трех нейродегенеративных заболеваний: БА, ДТЛ, либо БП; пациенты дали согласие на проведение им генетического исследования.

В исследование не включались пациенты с тяжелой деменцией; с деменцией, развившейся в рамках других заболеваний, кроме БА, ДТЛ, либо БП; с атипичными формами БА, ДТЛ, БП; со смешанной деменцией на момент включения в исследование; с выраженными сосудистыми изменениями по данным МРТ головного мозга (Fazekas III, либо обширные инфаркты); с обострением соматического заболевания в течение 6 месяцев до начала исследования, либо в период наблюдения. Пациенты не принимали мемантин, либо принимали его в неизменной дозе не менее 6 месяцев; пациенты не принимали сильных ингибиторов или индукторов *CYP2D6* и Р-гликопротеина.

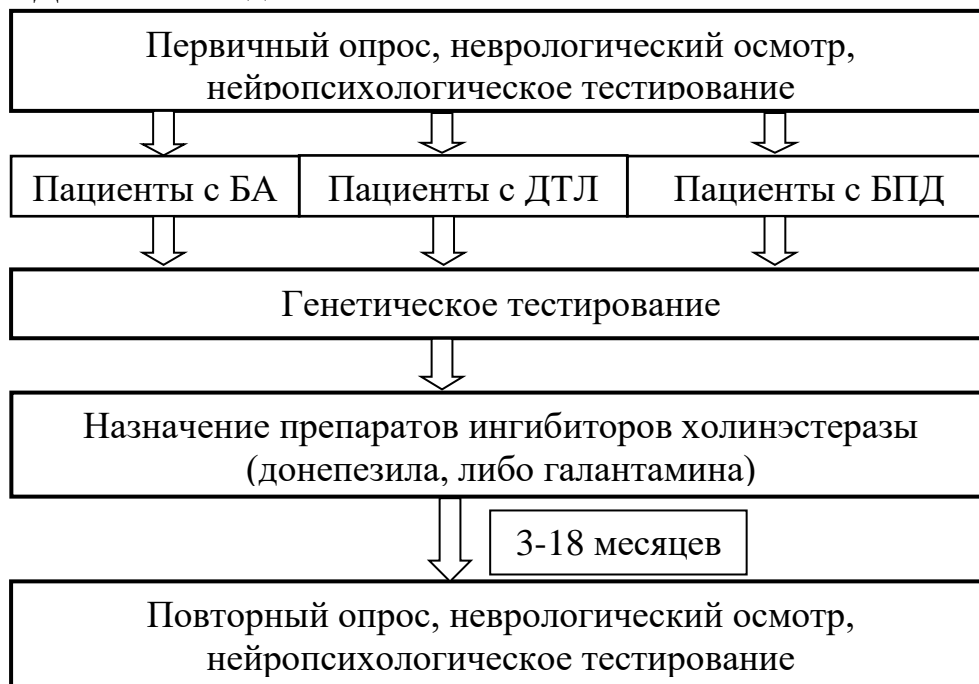
Методы исследования:

1. Клинические методы исследования:
 - Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE - Mini-Mental State Examination, M. Folstein, 1975);
 - Индекс Ала (Ala score, Thomas A. Ala, 2002) (=серийный счет-5/3*воспр.трех слов+5*копирование пятиугольников);
 - Шкала 3-КТ (3 Когнитивных теста, Левин О.С., 2010);
 - Адденбрукская шкала, модифицированная версия (ACE-R - Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised, Hodges et al, 2005, Mioshi et al, 2006);
 - Информационный опросник когнитивного снижения (IQCODE - Informational questionnaire cognitive decline, Jorm A.F., 1990).
2. Лабораторные методы исследования.

Всем включенным в исследование пациентам был проведен забор крови из локтевой вены. Определение однонуклеотидного полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1* проводилось методом ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторах «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США) с использованием наборов "SNP- Скрин" ЗАО «Синтол» (Россия).
3. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistics версия 17.0, табличного редактора «Microsoft Excel 2010».

Дизайн исследования представлен на Схеме 1.

Схема 1. Дизайн исследования.

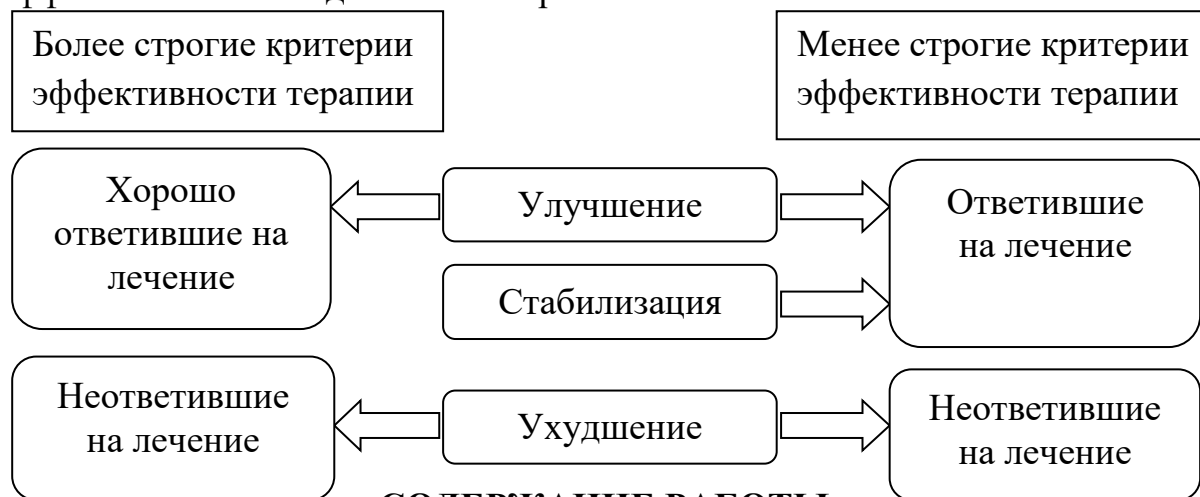


Оценка динамики когнитивных функций проводилась через 3-18 месяцев (в среднем через $8,2 \pm 3,8$ месяцев) приема ИХЭ. Большой разброс протяженности интервала между осмотрами вполне допустим. В ряде исследований показано, что при наличии эффекта от лечения ИХЭ через 6 месяцев, этот эффект, как правило, сохраняется и в течение года. У пациентов с интервалом между осмотрами менее 6 месяцев, либо более 1 года, отмечался хороший эффект от лечения ИХЭ, что позволило сделать однозначный вывод о необходимости продолжать начатое лечение.

На основании оценки динамики когнитивных функций все пациенты были разделены на три подгруппы: с ухудшением, стабилизацией и улучшением когнитивного статуса. При этом основным критерием разделения пациентов на подгруппы была динамика по шкале MMSE. Пациент считался ухудшившимся при снижении балла по шкале MMSE на 2 и более, улучшившимся – при повышении балла на 2 и более, стабильным – при изменении балла менее, чем на 2. Динамика общего балла по шкале ACE-R и балла по шкале IQCODE не противоречила такому разделению пациентов.

В настоящее время нет четких критериев для оценки эффективности антидементной терапии. В нашем исследовании мы классифицировали пациентов в зависимости от ответа на лечение двумя способами (Схема 2).

Схема 2. Разделение пациентов на группы в зависимости от эффективности антидементной терапии.



СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование были включены 106 пациентов, из них 63 женщины (59,4%) и 43 мужчины (40,6 %). Средний возраст пациентов составил $75,8 \pm 6,7$ лет с разбросом 58-91 год. Исходный балл по шкале MMSE составил 24,0 (18,0 26,0) (указаны медиана и квантили). Пациентов с легкой деменцией (балл по шкале MMSE не менее 20) было 69 (65,1%), с умеренной деменцией (балл по шкале MMSE 11-19) – 37 (34,9%).

Пациентам назначалось лечение галантамином (31%), либо донепезилом (69%). 34% пациентов наряду с ИХЭ принимали мемантин. В основном мемантин принимали пациенты с БА (26 пациентов из 31).

Длительность приема мемантина в неизменной дозе составляла не менее 6 месяцев до включения в исследование.

Результаты нейропсихологического тестирования

Результаты тестирования пациентов по шкале MMSE представлены в табл. 1. В среднем балл по шкале MMSE оставался стабильным. Однако часть пациентов ответили на лечение хорошо, у другой части когнитивные нарушения выросли несмотря на проводимое лечение. При сравнении групп, получавших лечение галантамином и донепезилом, статистически значимых различий в динамике балла по шкале MMSE выявлено не было ($p=0,59$). Однако на фоне приема галантамина было отмечено уменьшение среднего балла по шкале MMSE, а на фоне приема донепезила – увеличение, что может иметь клиническое значение. ИХЭ показали одинаковую эффективность при различных нозологиях ($p=0,072$). При БА и БП отмечена стабилизация показателя MMSE. При ДТЛ выявлена статистически незначимая положительная динамика ($p=0,059$), которая также может иметь клиническое значение. При подсчете индекса Ала выявлено статистически значимое его снижение у пациентов с начальным показателем не менее 5, что свидетельствует о меньшей эффективности ИХЭ при амнестическом профиле когнитивных нарушений. (табл. 2).

Таблица 1. Результаты тестирования по шкале MMSE.

Группы пациентов	Балл по шкале MMSE до лечения	Балл по шкале MMSE на фоне лечения	p
Все пациенты (n=62)	23,0 (17,75 25,0)*	23,5 (17,0 26,0)	0,960
Галантамин (n=20)	24,5 (18,25 26,0)	23,0 (18,0 26,0)	0,358
Донепезил (n=42)	22,0 (16,0 25,0)	23,5 (16,75 26,0)	0,489
БА (n=25)	18,0 (13,5 21,5)	18,0 (12,0 22,5)	0,069
ДТЛ (n=25)	25,0 (20,5 26,5)	26,0 (20,0 28,0)	0,059
БПД (n=12)	25,0 (22,75 25,0)	25,0 (22,25 25,0)	0,611

*Результаты представлены в виде медианы и квартилей.

Таблица 2. Индекс Ала.

Группы пациентов	Индекс Ала до лечения	Индекс Ала на фоне лечения	p
Все пациенты (n=62)	4,2 (0,9 6,7)*	3,7 (0 6,5)	0,205
БА (n=25)	3,3 (0 8,0)	1,5 (0 8,1)	0,057
ДТЛ (n=25)	4,3 (1 6,7)	5,0 (2,0 6,7)	0,889
БПД (n=12)	4,5 (0,3 6,3)	2,2 (0,5 5,0)	0,208
Амнестический профиль (Индекс Ала>5) (n=24)	6,7 (5,4 9,0)	5,7 (3,0 7,5)	0,005
Дизрегуляторный профиль (Индекс Ала<5) (n=26)	1,0 (0 2,0)	1,0 (0 3,0)	0,192

*Результаты представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты тестирования по шкале ACE-R и ее подшкалам представлены в табл. 3. Несмотря на проводимое лечение выявлена отрицательная динамика по подшкале, оценивающей речь ($p < 0,001$). Ухудшение речи отмечено в основном у пациентов с БА ($p = 0,022$). Динамика показателей по остальным подшкалам не отличалась у пациентов с БА, ДТЛ и БПД. При сравнении динамики общего балла по шкале ACE-R у пациентов, получавших лечение галантамином и донепезилом, выявлены статистически значимо лучшие результаты на фоне приема донепезила ($p = 0,022$).

Таблица 3. Результаты тестирования по шкале ACE-R.

Группы пациентов	Подшкалы ACE-R	Тест ACE-R до лечения, баллы	Тест ACE-R на фоне лечения, баллы
Все пациенты (n=54)	Общий балл (max 100)	69 (54, 81)*	69 (48, 79)
	Ориентировка и внимание (max 18)	15 (11, 17)	15 (10, 17)
	Память (max 26)	14 (7, 19)	15 (5, 20)
	Реч. активность (max 14)	6 (3, 9)	5 (2, 9)
	Речь (max 26) $p < 0,001$	23 (18, 24)	20 (18, 23)
	Зрительно-прост. функции (max 16)	12 (10, 14)	13 (9, 15)
Галантамин (n=16)	Общий балл (max 100)	74 (57 73)	76 (58 82)
	Ориентировка и внимание (max 18)	16 (12 17)	15 (11 18)
	Память (max 26)	17 (6 20)	18 (3 21)
	Реч. активность (max 14)	7 (3 9)	7 (3 10)
	Речь (max 26)	23 (18 24)	22 (18 24)
	Зрительно-прост. функции (max 16)	14 (10 15)	13 (11 15)
Донепезил (n=38)	Общий балл (max 100)	68 (46 81)	66 (46 78)
	Ориентировка и внимание (max 18)	15 (9 17)	15 (10 17)
	Память (max 26)	13 (7 19)	14 (7 18)
	Реч. активность (max 14)	6 (3 9)	5 (2 8)
	Речь (max 26) $p < 0,001$	22 (19 23)	20 (18 23)
	Зрительно-прост. функции (max 16)	12 (10 14)	13 (9 15)
БА (n=19)	Общий балл $p = 0,022$ (max 100)	52 (43 68)	48 (34 69)
	Ориентировка и	11 (7, 13)	10 (6, 13)

	внимание (max 18) Память (max 26) Реч. активность (max 14) Речь (max 26) p=0,001 Зрительно-прост. функции (max 16)	6 (3 12) 4 (2, 9) 21 (16, 24) 12 (9, 14)	5 (1 14) 4 (0, 8) 18 (10, 22) 12 (9, 15)
ДТЛ (n=25)	Общий балл (max 100) Ориентировка и внимание (max 18) Память (max 26) Реч. активность (max 14) Речь (max 26) p=0,07 Зрительно-прост. функции (max 16)	72 (65 81) 16 (14 17) 17 (13 21) 6 (4 8) 23 (20, 24) 12 (10 14)	74 (60, 81) 16 (12 18) 17 (10 21) 5 (3 9) 21 (18 24) 14 (10, 15)
БПД (n=12)	Общий балл (max 100) Ориентировка и внимание (max 18) Память (max 26) Реч. активность (max 14) Речь (max 26) Зрительно-прост. функции (max 16)	83 (70 86) 16 (15 18) 19 (12 23) 9 (5 11) 23 (22 24) 13 (11 15)	82 (70 87) 17 (15 18) 20 (15 24) 7 (5 11) 23 (21 24) 13 (10 15)

*Результаты представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты тестирования по шкале IQCODE представлены в табл. 4. В общей группе в среднем не выявлено существенных изменений функциональной активности. При применении донепезила балл по шкале IQCODE был статистически значимо выше ($p=0,028$) по сравнению с галантамином, что соответствует худшей функциональной активности. Статистически значимых различий в зависимости от нозологии не выявлено ($p=0,724$).

Таблица 4. Результаты тестирования по шкале IQCODE.

Группы пациентов	Тест IQCODE
Все пациенты (n=41)	83,0 (78,0 88,5)*
Галантамин (n=16)	79,5 (78,0 83,25)
Донепезил (n=25)	86,0 (79,0 91,5)
БА (n=16)	83,5 (78,25 90,75)
ДТЛ (n=19)	83,0 (78,0 87,0)
БПД (n=6)	79,5 (77,5 89,0)

*Результаты представлены в виде медианы и квартилей.

По данным различных тестов в группе пациентов с БА выявлялись статистически значимо более низкие показатели по сравнению с

пациентами с ДТЛ и БПД: баллы по шкале MMSE до лечения ($p < 0,001$) и на фоне лечения ($p < 0,001$), общий балл по шкале ACE-R до лечения ($p < 0,001$) и на фоне лечения ($p < 0,001$). У пациентов с БА выявлены более низкие баллы по шкале 3-КТ: низкие показатели воспроизведения и узнавания при наличии ложных узнаваний в тесте на зрительную память, низкая семантическая речевая активность ($p = 0,021$ до лечения, $p = 0,028$ на фоне лечения). Более низкие показатели при нейропсихологическом тестировании пациентов с БА соответствуют более распространенному патологическому процессу по сравнению с ДТЛ и БПД. У пациентов с БА отмечается более широкий спектр когнитивных нарушений. Однако динамика показателей в группе пациентов с БА не отличалась по сравнению с пациентами с ДТЛ и БПД ни по шкале MMSE ($p = 0,072$), ни по шкале ACE-R ($p = 0,155$).

Результаты генетического тестирования

При определении полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* были выявлены два гаплотипа: гомозиготы по дикому аллелю GG (70,8%, $n = 75$) и гетерозиготы GA (29,2%, $n = 31$). Гомозигот по мутантному аллелю AA выявлено не было. Таким образом, частота аллеля дикого типа G составила 85,4%, частота мутантного аллеля A – 14,6%.

При определении полиморфизма 3435C>T гена *MDR1* выявлены все три возможные гаплотипа: гомозиготы дикого типа CC (21,7%, $n = 23$), гетерозиготы TC (41,5%, $n = 44$) и мутантные гомозиготы TT (36,8%, $n = 39$). Частота аллеля C составила 42,5%, частота аллеля T – 57,5%.

Не было выявлено различий между полученными и ожидаемыми по закону Харди-Вайнберга частотами генотипов. Полученные частоты встречаемости аллелей у пациентов с деменцией соответствуют данным популяционных исследований.

Оценка приверженности пациентов лечению и безопасности терапии ИХЭ

Из 106 включенных в исследование пациентов начали прием ИХЭ 70,8% ($n = 75$), не начали прием ИХЭ 22,6% ($n = 24$), нет данных в связи с потерей контакта с пациентом – 6,6% ($n = 7$).

Низкая приверженность лечению отмечена среди пациентов с БПД и ДТЛ: начали прием ИХЭ всего 58,1% пациентов с БПД ($n = 18$) и 65,9% пациентов с ДТЛ ($n = 29$). Это может быть связано с необходимостью у этой группы пациентов большого количества приемов в течение суток противопаркинсонических препаратов. Часть пациентов прекращают прием препарата ИХЭ, так как не видят от его приема такого же очевидного эффекта, как от приема противопаркинсонических препаратов. Среди пациентов с БА начали прием рекомендованного ИХЭ 90,3% ($n = 28$). Большая приверженность к лечению пациентов с первично дементирующими заболеваниями по сравнению с пациентами с БПД

несомненно связана с контролем за приемом лекарственных препаратов родственниками пациентов.

Развитие побочных эффектов было отмечено у 11 пациентов (14,7% от 75 пациентов, начавших принимать препарат). 8 из 11 пациентов в связи с развитием побочных эффектов отказались от приема препарата.

2 пациента с БПД не смогли принимать донепезил в дозе 5 мг в связи с повышением артериального давления, которое нормализовалось после отмены препарата и повторно повышалось при возобновлении приема. У 1 пациента с БПД отмечалось усиление тремора на фоне приема донепезила в дозе 5 мг, которое регрессировало после отмены препарата. У 1 пациента с БА и 1 пациента с ДТЛ родственники отметили развитие агрессивного поведения на фоне начала приема донепезила в дозе 5 мг в сутки; пациент с ДТЛ отменил донепезил, и агрессия ушла после отмены препарата; пациент с БА продолжил прием донепезила, агрессия ушла со временем на фоне добавления к терапии нейролептика. 1 пациент с БПД не смог принимать галантамин в связи с развитием брадикардии до 50 ударов в минуту на фоне приема галантамина в дозе 8 мг в сутки. 2 пациента с ДТЛ и 1 пациентка с БА отказались от приема донепезила также в связи с развитием брадикардии на фоне приема препарата в дозе 5 мг в сутки. Еще 2 пациента с БА отметили развитие брадикардии при попытке повысить дозу ИХЭ (в одном случае – повысить дозу донепезила с 5 до 10 мг в сутки, во втором случае – повысить дозу галантамина с 16 до 24 мг в сутки). Оба пациента продолжили прием препарата в прежней дозе.

Средний возраст 11 пациентов с развившимися побочными эффектами составил $79,3 \pm 8,7$ лет, 54,4% (n=6) составили женщины и 45,6% (n=5) – мужчины. Распределение по полу и возрасту в группе пациентов с развившимися побочными эффектами не отличалось от распределения в общей группе. Частота развития побочных эффектов оказалась наибольшей у пациентов с БПД и составила 22,2% (n=4), при БА – 14,3% (n=4), при ДТЛ – 10,3% (n=3).

Анализ однонуклеотидного полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* этих 11 пациентов показал, что все они являются гомозиготами дикого типа GG. Таким образом, гетерозиготное носительство мутантного аллеля А гена *CYP2D6*, по видимому, не связано с повышенным риском развития побочных эффектов. Одинаковый генотип пациентов с побочными эффектами вероятно связан с большой распространенностью аллеля G в популяции и малой частотой развития побочных эффектов. Гомозиготы по мутантному аллелю А в нашем исследовании выявлены не были в связи с их малой распространенностью.

Центральные побочные эффекты были отмечены у трех пациентов. Как уже было сказано выше, у 1 пациента с БПД на фоне приема 5 мг донепезила усилился тремор (генотип ТС по гену *MDR1*). У 1 пациента с БА (генотип ТТ по гену *MDR1*) и 1 пациента с ДТЛ (генотип СС по гену

MDR1) на фоне приема 5 мг донепезила развилось агрессивное поведение. Таким образом, связать развитие центральных побочных эффектов с полиморфизмом 3435C>T гена *MDR1* также не представляется возможным.

Итак, в нашем исследовании была отмечена очень хорошая переносимость препаратов ИХЭ. Побочные эффекты развивались редко (14,7%) и во всех случаях регрессировали в течение нескольких дней после отмены, либо после снижения дозы препарата. Полученная в нашем исследовании частота развития побочных эффектов соответствует данным литературы, но спектр этих эффектов несколько отличается. Не было отмечено развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, хотя диспептические явления (тошнота, рвота, диарея) считаются частыми побочными эффектами ИХЭ. Вероятно, избежать их развития помогают назначение ИХЭ в вечернее время и медленная титрация дозы. Возможность развития брадикардии на фоне приема ИХЭ заставляет рекомендовать контроль пульса в начале терапии и при повышении дозы. Также может оказаться необходимой коррекция дозы или отмена других препаратов, урежающих пульс (прежде всего бета-блокаторов). В нашем исследовании не было отмечено ни одного случая развития эпилептических припадков на фоне приема ИХЭ.

Частота развития побочных эффектов на фоне приема галантамина составила 8,3% (2 пациента из 24), на фоне приема донепезила – 17,6% (9 пациентов из 51). Риск развития побочных эффектов на фоне приема галантамина оказался в 2,4 раза ниже, чем на фоне приема донепезила (OR CI 95% 2,4 [0,468 11,872]). Разница в частоте развития побочных эффектов оказалась статистически незначимой ($F=0,486$, $p>0,05$).

Оценка эффективности терапии ИХЭ

62 пациента (58,5%) пришли на повторный прием и соблюдали рекомендации по приему ИХЭ в течение всего периода между визитами. Средний возраст этих пациентов составил $75,4 \pm 7,0$ лет с разбросом 58-86 лет, из них 43 женщины (69,4%) и 19 мужчин (30,6%). Среди этих пациентов – 25 пациентов с БА, 25 пациентов с ДТЛ, 12 пациентов с БПД. Исходный балл по шкале MMSE составил 23,0 (17,75 25,0). Пациентов с легкой деменцией было 39 (62,9%), с умеренной деменцией – 23 (37,1%). 42 пациента (67,7%) начали прием донепезила, 20 пациентов (32,3%) – галантамина. Препараты назначались в начальной дозе 5 мг и 8 мг в сутки соответственно в течение 1 месяца с последующим увеличением суточной дозы до 10 и 16 мг соответственно. 38,7% пациентов наряду с ИХЭ принимали мемантин. Причины, помешавшие оценить динамику когнитивных функций у части пациентов, представлены на Диаграмме 1.

Распределение пациентов в зависимости от ответа на лечение представлено на Диаграмме 2. Статистически значимых различий в ответе на лечение в зависимости от нозологии получено не было (хи-

квадрат=5,552; $p=0,059$). По диаграммам видно, что улучшение достигается примерно в четверти случаев независимо от нозологии. Около половины пациентов с БА не реагируют на терапию, тогда как при ДТЛ и БПД доля неответивших на лечение менее одной пятой. Эти данные отражают более злокачественное течение БА по сравнению с течением деменции при ДТЛ и БП.

Диаграмма 1. Классификация пациентов в зависимости от наличия повторного осмотра и приема ИХЭ.

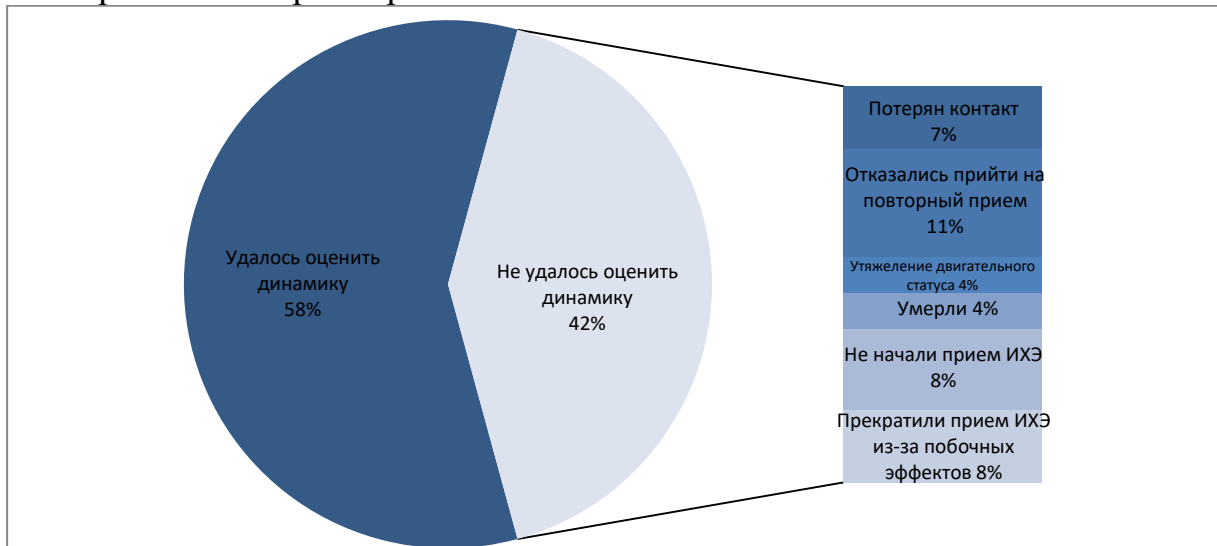
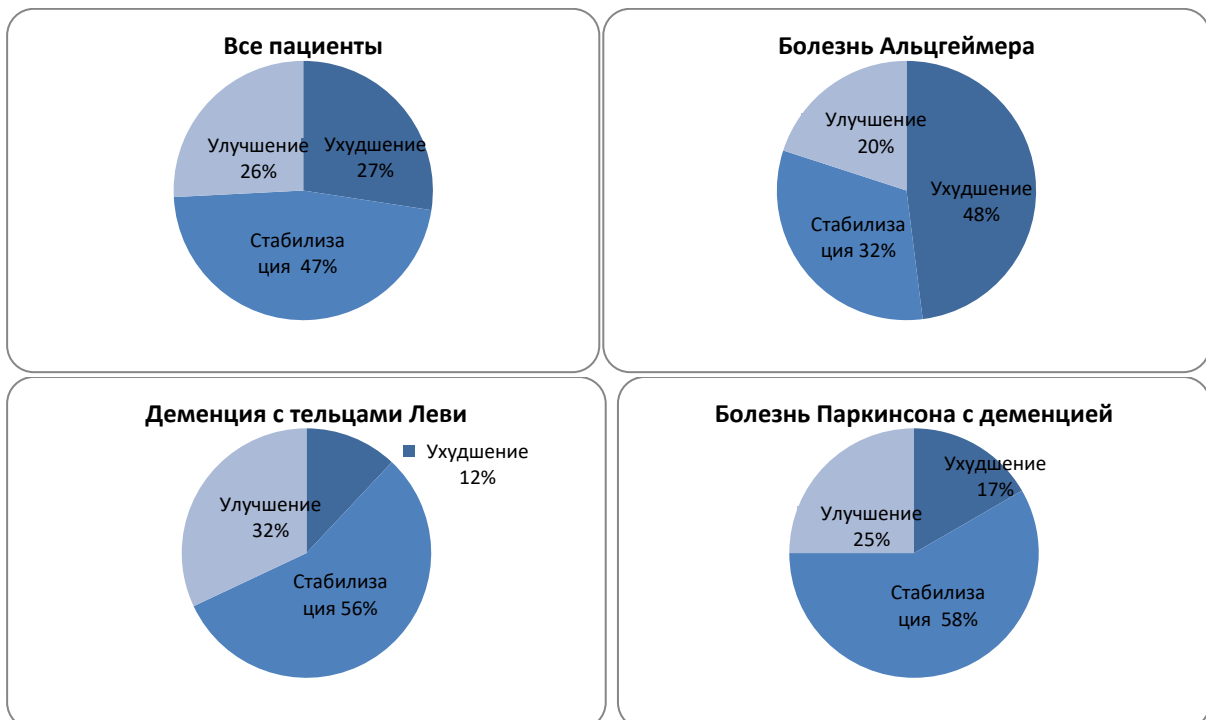


Диаграмма 2. Распределение пациентов в зависимости от ответа на лечение.

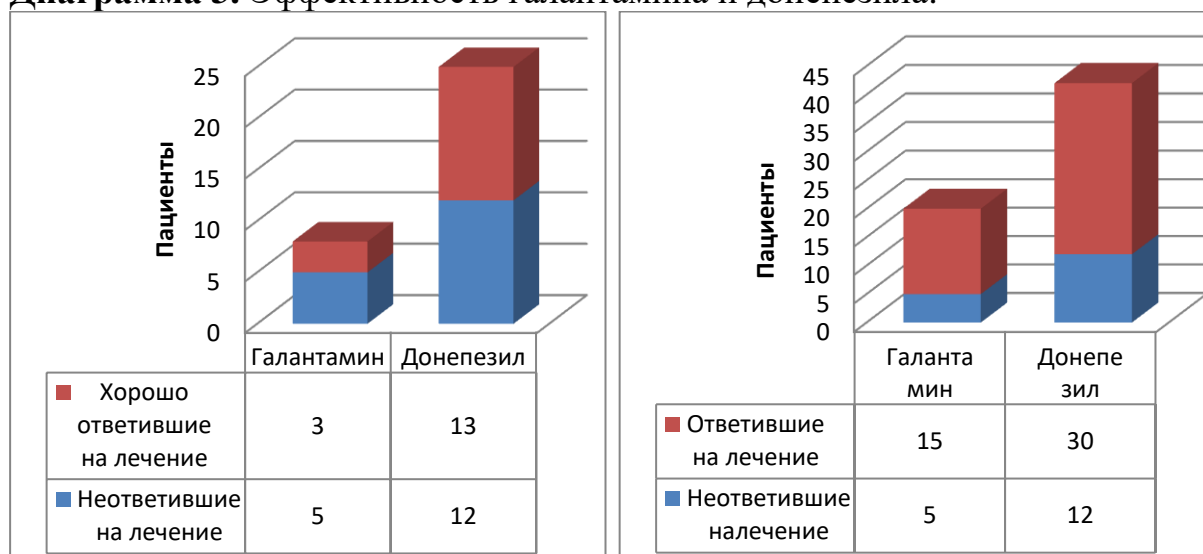


При применении донепезила хорошо ответивших на лечение было в 1,8 раза больше по сравнению с галантамином, различия статистически незначимы (OR CI 95% 1,8 [0,353 9,237], $F=0,688$ $p>0,05$) (диаграмма 3,

слева). Сравнение эффективности галантамина и донепезила с применением менее строгих критериев представлено на диаграмме 3 справа. При применении галантамина, ответивших на лечение было в 1,2 раза больше по сравнению с донепезилом, различия также статистически незначимы (OR CI 95% 1,2 [0,357 4,038], F=1,000 p>0,05).

Сравнивая эффективность галантамина и донепезила можно сказать, что галантамин оказывается эффективным у большего количества пациентов. Однако его применение чаще приводит к стабилизации, улучшение при применении галантамина как правило не бывает выраженным. Донепезил реже бывает эффективным. Однако в случае эффективности донепезила можно добиться значительного улучшения.

Диаграмма 3. Эффективность галантамина и донепезила.



Более строгие критерии.

Менее строгие критерии.

Сопоставление динамики когнитивных функций и генетического исследования у пациентов, хорошо ответивших и неответивших на лечение (более строгие критерии)

Согласно более строгим критериям хорошо ответили на лечение 16 пациентов (25,8%). Не ответили на лечение 17 пациентов (27,4%). Пациенты, хорошо ответившие и неответившие на лечение, сопоставимы по полу (OR=1,956, CI 95% 0,471 - 8,114) и возрасту (p=0,809), начальному баллу MMSE (p=0,231). Интервал между осмотрами также не отличается (p=0,709). Данные генетического тестирования представлены в табл. 5 и табл.6.

В группах хорошо ответивших и неответивших на лечение равновесие Харди-Вайнберга соблюдается для обоих генов. Статистически значимых различий между группами выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии прогностической значимости исследуемых полиморфизмов в отношении эффективности лечения. При одновременном учете полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1* выявлены все сочетания генотипов.

Таблица 5. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам.

Генотип		Хорошо ответившие на лечение n=16	Неответившие на лечение n=17	F	OR	95% CI
1846G>A <i>CYP2D6</i>	GA	7 (43,8%)	9(52,9%)	0,732	0,691	0,175-2,726
	GG	9 (56,2%)	8 (47,1%)			
3435C>T <i>MDR1</i>	TC	7 (43,8%)	7 (41,2%)	Группа сравнения		
	CC	3 (18,7%)	3 (17,6%)	1,000	1,000	0,148-6,772
	TT	6 (37,5%)	7 (41,2%)	1,000	1,167	0,257-5,293

Таблица 6. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам с учетом двух генов.

1846 G>A <i>CYP 2D6</i>	3435 C>T <i>MDR1</i>	Все пациенты, включенные в исследование, n=106	Пациенты, у которых удалось оценить эффект ИХЭ, n=62	Хорошо ответившие на лечение, n=16 (25,8%)	Неответившие на лечение, n=17 (27,4%)
GG	CC	18	13	2	2
GG	TC	28	13	3	3
GG	TT	29	14	4	3
GA	CC	5	3	1	1
GA	TC	16	11	4	4
GA	TT	10	8	2	4

Сопоставление динамики когнитивных функций и генетического исследования у пациентов, ответивших и неответивших на лечение

При применении менее строгих критериев оценки эффективности проводимой терапии, ответили на лечение 45 пациентов (72,6%). Не ответили на лечение 17 пациентов (27,4%). Группы пациентов, ответивших и неответивших на лечение, сопоставимы по полу (OR=2,747, CI 95% 0,853-8,854) и возрасту (p=0,898), интервал между осмотрами не отличается (p=0,595). В группе неответивших на лечение выявлен более низкий начальный балл по шкале MMSE (p=0,017) и по шкале ACE-R (p=0,068). Данные генетического тестирования представлены в табл. 7 и табл. 8.

В группах ответивших и неответивших на лечение равновесие Харди-Вайнберга соблюдается для обоих генов. При сравнении генотипов пациентов, ответивших и неответивших на лечение, статистически значимых различий между группами выявлено не было. Одновременный

учет полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1* также не выявил взаимосвязи генотипа с ответом на лечение (табл. 8).

Таблица 7. Распределение ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам.

Генотип		Ответившие на лечение n=45 (72,6%)	Неответившие на лечение n=17 (27,4%)	F	OR	95% CI
1846G>A <i>CYP2D6</i>	GA	13 (28,9%)	9(52,9%)	0,135	0,361	0,114- 1,141
	GG	32 (71,1%)	8 (47,1%)			
3435C>T <i>MDR1</i>	TC	17 (37,8%)	7 (41,2%)	Группа сравнения		
	CC	13 (28,9%)	3 (17,6%)	0,711	0,560	0,121- 2,597
	TT	15 (33,3%)	7 (41,2%)	1,000	1,133	0,322- 3,983

Таблица 8. Распределение ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам с учетом двух генов.

1846 G>A <i>CYP</i> <i>2D6</i>	3435 C>T <i>MDR</i> <i>1</i>	Все пациенты, включенные в исследование n=106	Пациенты, у которых удалось оценить эффект ИХЭ (n=62)	Ответившие на лечение, n=45 (72,6%)	Неответившие на лечение, n=17 (27,4%)
GG	CC	18	13	11	2
GG	TC	28	13	10	3
GG	TT	29	14	11	3
GA	CC	5	3	2	1
GA	TC	16	11	7	4
GA	TT	10	8	4	4

Был проведен логистический регрессионный анализ влияния на эффективность антидементной терапии возраста, пола, начального балла по шкале MMSE, полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* (табл. 9) и полиморфизма 3435C>T гена *MDR1* (табл. 10). Регрессионный анализ проведен отдельно для каждого полиморфизма в связи с небольшим количеством наблюдений.

Прогностическая значимость для оценки эффективности лечения выявлена только у начального балла по шкале MMSE. Не выявлено влияния полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1* на эффективность антидементной терапии. Не удалось создать регрессионную модель со значением p для модели в целом меньше 0,05. Таким образом, указанные параметры не позволяют прогнозировать ответ на лечение.

Таблица 9. Коэффициенты в уравнении регрессии и уровень их значимости в случае включения в уравнение полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6*.

	B	p
<i>CYP2D6 (GG)</i>	-1,112	0,106
Возраст	0,14	0,752
Пол (жен)	1,363	0,065
Начальный балл по шкале MMSE	0,182	0,008*
Константа	-4,260	0,221

Таблица 10. Коэффициенты в уравнении регрессии и уровень их значимости в случае включения в уравнение полиморфизма 3435C>T гена *MDR1*.

	B	p
<i>MDR1 (CC)</i>	1,006	0,294
<i>MDR1 (TC)</i>	0,113	0,885
Возраст	0,018	0,680
Пол (жен)	1,249	0,097
Начальный балл по шкале MMSE	0,198	0,006*
Константа	-5,497	0,127

Выявлена умеренная ассоциация плохого ответа на лечение ИХЭ с генотипом GA по гену *CYP2D6* у пациентов с амнестическим профилем, т.е. при значении индекса Ала не менее 5 ($r=0,554$, $p=0,007$) и у пациентов моложе 70 лет ($r=0,671$, $p=0,024$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизация лечения деменции является важной задачей современной неврологии. Актуальность проблемы обусловлена большой распространенностью деменции и сложностью подбора эффективной терапии. Более чем в половине случаев деменция развивается в рамках болезни Альцгеймера. Второй по частоте причиной развития деменции среди нейродегенеративных заболеваний является болезнь телец Леви, на долю которой приходится до четверти случаев деменции. Болезнь Паркинсона – еще одно нейродегенеративное заболевание, которое приводит к развитию деменции на продвинутых стадиях заболевания.

Для коррекции когнитивного дефицита применяют препараты из группы ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ): галантамин, ривастигмин и донепезил. Три представителя ИХЭ существенно не отличаются по эффективности и безопасности. Эффект от их применения неоднороден: у части пациентов отмечается стабилизация или даже улучшение когнитивного статуса, у другой части когнитивные нарушения продолжают прогрессировать несмотря на проводимое лечение. В настоящее время нет надежных предикторов эффективности ИХЭ, подбор лечения осуществляется с помощью пробной терапии. Наличие

предикторов позволило бы не тратить время и средства на неэффективное лечение, а также избежать развития побочных эффектов.

В качестве генетических предикторов эффективности и безопасности применения ИХЭ обсуждается более десяти генов, активность которых может оказывать действие на фармакокинетику и фармакодинамику ИХЭ. Большое количество исследований посвящено изучению полиморфизма гена *CYP2D6*, участвующего в метаболизме галантамина и донепезила. Описано более 70 полиморфизмов этого гена. Часть из них приводят к снижению активности *CYP2D6*, либо к его отсутствию. Компаунд-гетерозиготы по таким аллелям являются медленными метаболиторами. Вследствие замедления метаболизма ИХЭ можно ожидать более высокой эффективности препаратов, сопряженной с большей частотой развития побочных эффектов.

Мы провели фармакогенетическое исследование двух представителей ИХЭ – галантамина и донепезила. Впервые проведено исследование взаимосвязи полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* (*CYP2D6*4*) и полиморфизма 3435C>T гена *MDR1* с клиническим эффектом ИХЭ у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в российской популяции. При определении наиболее распространенного в российской популяции полиморфизма *CYP2D6*4* не было выявлено гомозигот по мутантному аллелю А в связи с малой их распространенностью. Вопреки теоретическим предпосылкам, выявлена умеренная ассоциация генотипа GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* с плохим ответом на лечение ИХЭ у пациентов амнестического профиля (с индексом Ала не менее 5) ($r=0,554$, $p=0,007$) и у пациентов моложе 70 лет ($r=0,671$, $p=0,024$). Выявленные ассоциации могут свидетельствовать о возможной роли генетического полиморфизма в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Однако они не играют значимой роли при подборе антидементной терапии.

В литературе описано одно единственное исследование взаимосвязи полиморфизма гена *MDR1* с клиническим эффектом ИХЭ (Magliulo L., 2011), в котором проводилось определение трех полиморфизмов: 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T. Авторы сделали вывод о возможном влиянии полиморфизма гена *MDR1* на эффективность донепезила, хотя статистически достоверных результатов получено не было. В нашем исследовании показано, что определение одного полиморфизма 3435C>T гена *MDR1* недостаточно для предсказания эффекта антидементной терапии.

Из всех исследованных нами факторов значимое влияние на эффективность лечения оказывают начальный уровень когнитивного снижения и профиль когнитивных нарушений. Таким образом, для эффективного лечения деменции необходима ранняя ее диагностика и назначение терапии уже на стадии легкой деменции или даже умеренного

когнитивного расстройства. Особенно запаздывает диагностика БА, с чем могут быть во многом связаны неудачи в лечении. Когнитивные нарушения при ДТЛ и БПД диагностируются на более ранней стадии в связи с ранним обращением пациентов по поводу паркинсонизма. У пациентов с ДТЛ и БПД выявляется более низкий индекс Ала, что свидетельствует о дизрегуляторном профиле нарушений и ассоциировано с большей эффективностью ИХЭ.

Вопреки распространенному среди клиницистов мнению, ИХЭ редко вызывают побочные эффекты и очень редко вызывают серьезные побочные эффекты. В проведенном исследовании развитие побочных эффектов зафиксировано в 14,7% случаев. Были выявлены следующие побочные эффекты: брадикардия, повышение артериального давления, агрессивное поведение и усиление тремора. Во всех случаях побочные эффекты были нетяжелыми и регрессировали в течение нескольких дней после отмены, либо снижения дозы препарата. Всем пациентам было рекомендовано контролировать ЧСС на фоне приема ИХЭ, что позволило своевременно выявить случаи брадикардии. Не было выявлено случаев обмороков и эпилептических приступов, что частично можно объяснить своевременным выявлением брадикардии. Не было выявлено побочных явлений со стороны ЖКТ, что возможно связано с постепенной титрацией ИХЭ и рекомендацией принимать препарат в вечернее время. Не было отмечено нарушений сна на фоне вечернего приема ИХЭ. По-видимому, нарушения сна не являются частым побочным эффектом. При их развитии необходимо перенести прием препарата на утро.

Исследование показало, что у 2/3 пациентов применение ИХЭ можно считать эффективным: удается добиться стабилизации когнитивного статуса, а в некоторых случаях даже его улучшения. Эффективность проводимой антидементной терапии может быть оценена с помощью различных шкал. При этом необходимо учитывать, что на терапию в наименьшей степени откликаются речевые нарушения. Было бы правильнее при оценке эффективности ИХЭ исключать подшкалы, оценивающие речь.

При сравнении эффективности и безопасности галантамина и донепезила полученные данные свидетельствуют о небольшом преимуществе галантамина: он чаще (в 1,2 раза) оказывается эффективным, реже (в 2,4 раза) развиваются побочные эффекты. Вместе с тем эффект галантамина бывает в большинстве случаев небольшим. Тогда как при применении донепезила в части случаев удается достичь выраженного улучшения. Также донепезил более удобен в применении. В связи с длительным периодом полувыведения допустим однократный прием препарата, а единичные пропуски приема не оказывают существенного влияния на эффективность лечения.

Итак, галантамин и донепезил являются эффективными и безопасными препаратами для коррекции деменции при нейродегенеративных заболеваниях. Они должны чаще и более широко использоваться в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Применение ингибиторов холинэстеразы для лечения деменции при нейродегенеративных заболеваниях позволяет добиться улучшения когнитивных функций у 25,8% пациентов, временно предотвращает прогрессирование когнитивных нарушений у 46,8% пациентов. Их применение при БА, ДТЛ и БПД одинаково эффективно.
2. Применение препаратов ингибиторов холинэстеразы характеризуется высокой безопасностью: клинически значимые нежелательные явления отмечены в 14,7% случаев. Чаще всего отмечались: брадикардия (8,0%), повышение артериального давления (2,7%), агрессивное поведение (2,7%) и усиление тремора (1,3%), они быстро регрессировали после отмены или снижения дозы ингибиторов холинэстеразы.
3. Ингибиторы холинэстеразы преимущественно воздействуют на регуляторные функции, не оказывают действия на операциональные, в том числе на речевые функции независимо от нозологической формы деменции.
4. При применении галантамина число ответивших на лечение в 1,2 раза больше, а побочные эффекты развиваются в 2,4 раза реже по сравнению с донепезилом. Применение галантамина чаще приводит к стабилизации когнитивных функций, тогда как с помощью донепезила в части случаев удается добиться значительного улучшения.
5. Гетерозиготное носительство по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у пациентов с амнестическим профилем ассоциировано с плохим ответом на лечение ингибиторами холинэстеразы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Индекс Ала и шкала 3-КТ могут быть использованы в качестве предикторов эффективности ингибиторов холинэстеразы при лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.
2. Снизить риск нежелательных явлений помогает наряду с медленным титрованием дозы назначение препарата в вечернее время после приема пищи. Регулярный контроль пульса устраняет необходимость частого применения ЭКГ.
3. При оценке эффективности терапии ингибиторами холинэстеразы необходимо ориентироваться на динамику регуляторных функций; при этом ухудшение речи не свидетельствует об их неэффективности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Левин, О. С. Лечение болезни Паркинсона: индивидуализированный подход / О. С. Левин, Н. О. Левина, А. Д. Чеботарева // в кн.: Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. - М.: ООО «Буки-Веди», 2016. - С. 517-542.
2. Чеботарева, А. Д. Персонализированный подход к лечению деменции при различных нейродегенеративных заболеваниях на основе генетического полиморфизма гена *MDR1* / А. Д. Чеботарева // VIII Конференция молодых ученых РМАПО с международным участием «Горизонты медицинской науки»: сборник материалов конференции. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. - 2017. - Т. 2. - С. 254-256.
3. Чеботарева, А. Д. Возможна ли персонализированная терапия деменции на основе полиморфизма гена *CYP2D6*? / А. Д. Чеботарева, О. С. Левин, Д. Д. Марков, Д. А. Сычев, Е. А. Гришина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск: Неврология и психиатрия пожилого возраста. – 2018. - Т. 118. - №6. - С. 90-94. ИФ 0,74.
4. Чеботарева, А. Д. Донепезил в фармакотерапии деменции / А. Д. Чеботарева, О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2019. - №2. - С. 17-26. ИФ 0,36.
5. Чеботарева, А.Д. Влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на эффективность и безопасность лечения деменции при нейродегенеративных заболеваниях / А. Д. Чеботарева, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. - Т. 119. - №5. - С. 175-176. ИФ 0,74.
6. Чеботарева, А. Д. Применение донепезила при нарушениях ходьбы у пожилых пациентов с деменцией / А. Д. Чеботарева, Н. Г. Дудченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск: Неврология и психиатрия пожилого возраста. Выпуск 2. – 2019. - Т. 119. - №9. - С. 56-59. ИФ 0,74.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – болезнь Альцгеймера	ПЦР – полимеразная цепная реакция
БПД – болезнь Паркинсона с деменцией	ЦНС – центральная нервная система
ДТЛ – деменция с тельцами Леви	ЧСС – частота сердечных сокращений
ИХЭ – ингибиторы холинэстеразы	3-КТ - 3 Когнитивных теста
АСЕ-R - Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (Адденбрукская шкала, модифицированная версия)	
CYP2D6 - Cytochrome P450 2D6 (Цитохром P450 2D6)	
IQCODE - Informational questionnaire cognitive decline (Информационный опросник когнитивного снижения)	
MMSE - Mini-Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса)	
MDR1 - Multidrug resistant protein 1 (Белок множественной лекарственной устойчивости 1)	