

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Чеботарева Анна Дмитриевна**

**Персонализированный подход к лечению деменции  
при нейродегенеративных заболеваниях  
на основе анализа генетического полиморфизма**

14.01.11 - Нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: Левин Олег Семенович  
доктор медицинских наук, профессор

Москва - 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>15</b>
1.1 Базисная терапия деменции при нейродегенеративных заболеваниях.....	15
1.1.1 Галантамин.....	16
1.1.2 Ривастигмин.....	19
1.1.3 Донепезил.....	21
1.1.4 Мемантин.....	24
1.2 Выбор антидементного препарата. Подходы к персонализации антидементной терапии.....	25
1.3 Полиморфизм гена <i>CYP2D6</i> и его влияние на эффективность и безопасность антидементной терапии.....	30
1.4 Полиморфизм гена <i>MDR1</i> и его влияние на эффективность и безопасность антидементной терапии.....	38
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>43</b>
2.1 Характеристика пациентов.....	44
2.2 Методы исследования.....	49
2.2.1 Клинические методы исследования.....	49
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	57
2.2.3 Общие принципы статистической обработки данных.....	60
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований.....</b>	<b>61</b>
3.1 Результаты нейропсихологического тестирования.....	61
3.2 Результаты генетического исследования.....	68
3.3 Оценка приверженности пациентов лечению и безопасности терапии ИХЭ.....	69
3.4 Оценка эффективности терапии ИХЭ.....	74
3.5 Сопоставление динамики когнитивных функций и генетического исследования у пациентов, хорошо ответивших и неответивших на лечение (более строгие критерии эффективности).....	80

3.6 Сопоставление динамики когнитивных функций и генетического исследования у пациентов, ответивших и неответивших на лечение (менее строгие критерии эффективности).....	84
<b>Заключение.....</b>	<b>91</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>95</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>96</b>
<b>Перспективы дальнейшей разработки темы.....</b>	<b>97</b>
<b>Список сокращений.....</b>	<b>98</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>99</b>
<b>Список иллюстративного материала.....</b>	<b>119</b>
<b>Благодарности.....</b>	<b>122</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

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. По данным Ferrі и соавт. в 2001 году в мире насчитывалось 24,3 миллиона людей, страдающих деменцией. Прогнозировалось удвоение этой цифры каждые 20 лет. Так к 2020 году ожидаемое количество пациентов с деменцией должно составить 42,3 миллиона человек, а к 2040 году - 81,1 миллион человек [84]. Спустя 10 лет Prince и соавт. показали, что прогнозы Ferrі сбываются. Количество больных деменцией в мире к 2010 году составило 35,6 миллионов человек. Ожидаемое количество пациентов с деменцией к 2030 году составляет 65,7 миллионов человек, а к 2050 году – 115,4 миллионов человек [125]. В последние годы появились данные о снижении темпов роста количества пациентов с деменцией или даже стабилизации в некоторых развитых странах, что связывают с качеством оказания медицинской помощи, здоровым образом жизни, улучшением социально-экономической ситуации. Однако эти тенденции не меняют общей картины быстрого роста распространенности деменции в мире [25]. Учитывая большое количество людей с деменцией и быстрый рост ее распространенности, проблема ее эффективного лечения становится особенно актуальной как для самих пациентов, так и для ухаживающих лиц и общества в целом.

В нашей стране отсутствуют надежные эпидемиологические данные о распространенности деменции. Если экстраполировать данные о распространенности деменции в Европе на российскую популяцию с учетом возрастной структуры по данным переписи населения, за последние 20 лет количество пациентов с деменцией в России должно увеличиться с 1 249 760 до 1 743 476 человек, т.е. почти на 500 000 пациентов, или на 40% [4]. Болезнь

Альцгеймера является самой частой причиной деменции, на ее долю приходится более половины пациентов с деменцией. По данным отчета о заболеваемости Минздрава РФ за 2014 г. в России зарегистрирован всего 8831 случай болезни Альцгеймера (БА) при расчетном количестве больных более 1 миллиона. Таким образом, в России диагноз болезни Альцгеймера получает менее 1% пациентов, страдающих этим заболеванием.

Большая часть пациентов с деменцией получают свой диагноз на стадии тяжелой деменции. Это связано с низкой осведомленностью населения о проблеме деменции, так что когнитивные проблемы у пожилого человека длительное время воспринимаются как «нормальное старение». Позднее обращение за медицинской помощью существенно снижает терапевтические возможности и создает у врачей ощущение о неэффективности антидементной терапии. Низкая осведомленность врачей о диагностике и лечении деменции, малая доступность специализированной помощи пациентам с деменцией приводит к тому, что даже пациенты с рано установленным диагнозом не получают антидементную терапию. И наконец, среди пациентов, которым рано установили диагноз и назначили антидементную терапию, далеко не все продолжают принимать антидементные препараты длительно. Частично это связано с вариабельностью эффективности проводимой терапии. Из-за отсутствия надежных предикторов эффективности и безопасности антидементной терапии выбор антидементного препарата осуществляется методом назначения пробной терапии и смены препарата при ее неэффективности [2].

### **Степень разработанности темы**

В соответствии с принципами доказательной медицины для лечения деменции показана эффективность лишь двух классов лекарственных средств: ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) и антиглутаматергических средств [6], [21], [53]. Доказанное в исследованиях положительное действие этих лекарств имеет клиническое значение только чуть более, 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.

Исследование полиморфизма гена *CYP2D6* в настоящее время доступно рутинной клинической практике. Его использование рекомендовано для подбора безопасной и эффективной дозы бета-блокаторов, антиаритмиков, аналептиков, антидепрессантов и наркотических анальгетиков.

Цитохром *CYP2D6* принимает участие в метаболизме двух ингибиторов холинэстеразы (галантамина и донепезила). В зависимости от генотипа может быть разной активность белка *CYP2D6*. При низкой его активности или ее отсутствии метаболизм галантамина и донепезила замедлен, концентрация их в крови повышена. В этом случае ожидается более выраженный клинический эффект, но одновременно повышается и риск развития побочных эффектов. При повышенной активности *CYP2D6* его субстраты подвержены быстрому метаболизму, средние терапевтические дозы не позволяют достичь терапевтической концентрации препарата в крови. В этой ситуации для достижения клинического эффекта требуются большие дозы препарата.

Данные о влиянии полиморфизма гена *CYP2D6* на эффективность и безопасность антидементных средств противоречивы. В итальянском исследовании Seripa и соавт. был проведен генетический анализ на 16 полиморфизмов гена *CYP2D6* и выявлено большее количество медленных метаболизаторов среди пациентов, хорошо ответивших на лечение [136]. В ряде исследований с определением отдельных полиморфизмов гена *CYP2D6*, либо с использованием косвенного определения его активности, не удалось выявить взаимосвязи активности метаболизма с эффективностью галантамина и донепезила [71], [73], [74], [116]. Метаанализ, проведенный Хiao и соавт. в 2016 году, также не выявил ассоциации низкой активности *CYP2D6* с хорошим ответом на лечение [159].

Опубликованы результаты двух исследований, проведенных в Азии, в которых показано, что носители аллеля *CYP2D6\*10* лучше отвечают на лечение донепезилом, что связано с более высокой концентрацией донепезила в крови

вследствие его замедленного метаболизма [103], [163]. Аллель *CYP2D6\*10* распространен в азиатской популяции, тогда как в Европе мажорным аллелем является *CYP2D6\*4*. Остается неясным, является ли выявление этого аллеля предиктором хорошего ответа на лечение галантамином, либо донепезилом у пациентов европеоидной расы.

Еще один кандидат в предикторы эффективности антидементной терапии - ген *MDR1*. Он кодирует Р-гликопротеин, активность которого может оказывать влияние на проницаемость для ингибиторов холинэстеразы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [94]. Показано влияние полиморфизма гена *MDR1* на эффективность и безопасность применения целого ряда противораковых препаратов, сердечных гликозидов, бета-блокаторов, статинов, стероидов и других средств, являющихся субстратами Р-гликопротеина [134]. Влияние полиморфизма гена *MDR1* на эффективность антидементной терапии малоизучено. Не удалось выявить статистически значимого влияния полиморфизма гена *MDR1* на концентрацию ингибиторов холинэстеразы в плазме крови [105], [118], [119]. Влияние на клинический эффект оценивалось только в работах Magliulo и соавт. [105] и Yaowaluk и соавт. [162]. Авторам не удалось выявить статистически значимых различий в клиническом эффекте донепезила в зависимости от генотипа *MDR1*, однако в связи с выявленными тенденциями в выводах было отмечено, что полиморфизм гена *MDR1* возможно оказывает влияние на эффективность донепезила.

Таким образом, на сегодняшний день не выявлено надежного предиктора эффективности и безопасности антидементных препаратов. В связи с генетической гетерогенностью вклад каждого из полиморфизмов в метаболизм лекарственных средств может существенно варьировать в зависимости от популяции. В европеоидной популяции, в том числе у русских, наиболее частым неактивным аллелем гена *CYP2D6* является \*4. Необходимы дальнейшие исследования, является ли наличие этого аллеля предиктором хорошего эффекта ингибиторов холинэстеразы и повышенного риска развития побочных эффектов в популяции русских. Также остается неизвестным, как влияет полиморфизм гена *MDR1* на

проницаемость ГЭБ для ингибиторов холинэстеразы, что в конечном итоге может оказывать воздействие на их эффективность и частоту развития центральных побочных эффектов.

### **Цель исследования:**

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

### **Задачи исследования:**

1. Оценить клинический эффект ингибиторов холинэстеразы в лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.
2. Оценить безопасность применения ингибиторов холинэстеразы 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 ингибиторов холинэстеразы в лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.
5. Проанализировать клинические маркеры эффективности и безопасности применения ингибиторов холинэстеразы 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 Р, эти данные могут быть полезными в дальнейших фармакогенетических исследованиях как ИХЭ, так и других лекарственных средств.

Выявленная умеренная ассоциация гетерозиготного носительства аллеля А 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.

## **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.

Набор пациентов проводился в соответствии со сформулированными критериями включения и исключения. Пациентам, включенным в исследование, диагноз устанавливался на основании международных критериев диагностики болезни Альцгеймера (McKhann и соавт., 2011 г.), болезни телец Леви (I.McKeit и соавт., 2005 г.) и болезни Паркинсона с деменцией (диагноз болезни Паркинсона устанавливался согласно критериям MDS 2015 г. (Movement Disorders Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015), диагноз болезни Паркинсона с деменцией - на основании алгоритма, рекомендованного экспертной комиссией MDS (Movement Disorders Society) 2007 г.).

Диссертационное исследование выполнено в дизайне проспективного когортного клинического исследования.

Для определения профиля когнитивных нарушений, оценки их выраженности и динамики использованы валидизированные шкалы: MMSE, индекс Ала, 3-КТ, ACE-R и IQCODE.

Молекулярно-генетическое исследование проведено по современным методикам и позволяет дать однозначное заключение о генотипе пациентов, включенных в исследование.

Для статистической обработки использованы применимые для данной выборки методы. Статистическая обработка результатов позволила сделать выводы о значимости выявленных закономерностей.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Применение ИХЭ 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 ИХЭ 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».

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов научной работы. Автор участвовал 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 присутствовал при проведении лабораторного исследования сотрудниками НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Автор лично провел анализ и статистическую обработку полученных результатов. Автор подготовил материалы для публикаций по теме диссертационной работы и представил полученные в ходе исследования результаты в диссертационной работе.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Выборка пациентов, включенных в исследование, является репрезентативной. Дизайн исследования позволяет решить поставленные задачи и достичь цели исследования. В исследовании использованы современные валидизированные шкалы для оценки когнитивных функций, современные методы лабораторной диагностики. Используемые методы статистического анализа применимы для анализа полученных данных с учетом их объема и качественных характеристик и позволяют сделать выводы о достоверности полученных выводов.

Апробация диссертации состоялась 8 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)».

### **Внедрение результатов диссертационной работы в практику**

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

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3-х глав (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 2 схемами, 3 диаграммами, 1 графиком, 33 таблицами. Список литературы включает 53 источник на русском языке и 111 источников на английском языке.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Базисная терапия деменции при нейродегенеративных заболеваниях**

В настоящее время не разработано методов лечения нейродегенеративных заболеваний, которые бы замедляли их прогрессирование, либо оказывали нозомодифицирующее действие. К базисной терапии деменции при нейродегенеративных заболеваниях относятся средства, которые приводят к стабилизации или замедляют темп когнитивного снижения на фоне текущего патологического процесса. Вовремя назначенная базисная терапия деменции позволяет пациентам дольше сохранять бытовую независимость, снижает нагрузку по уходу для родственников и социальных служб. В рамках доказательной медицины для базисной терапии деменции при нейродегенеративных заболеваниях рекомендованы препараты, относящиеся к двум классам: ингибиторы холинэстеразы и модулятор NMDA-рецепторов [7], [17], [21], [36].

Основанием для назначения ингибиторов холинэстеразы является холинергическая гипотеза развития болезни Альцгеймера (БА), которая основным звеном патогенеза когнитивных нарушений считает дегенерацию холинергических нейронов ЦНС. Основным источником холинергической иннервации коры головного мозга является ядро Мейнерта. Оно оказывает влияние на медиальные отделы височной доли, участвуя в запоминании поступающей информации, и орбито-фронтальную кору, обеспечивая устойчивое внимание. Стволовый холинергический центр – педункулопонтинное ядро – образует связи с гипоталамусом, гиппокампом и миндалиной, префронтальной корой, участвует в формировании циркадных ритмов и инициирует фазу быстрого сна [33], [40], [134]. Основной медиатор холинергической системы ацетилхолин выделяется пресинаптическими терминалями и действует на постсинаптические рецепторы. После этого он разрушается до уксусной кислоты и холина под действием

ферментов ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Ингибиторы холинэстеразы блокируют разрушение ацетилхолина, усиливая таким образом холинергическую передачу [22], [39], [43]. При деменции с тельцами Леви (ДТЛ) выявляется более выраженный по сравнению с БА дефицит холинергической иннервации [100]. При болезни Паркинсона (БП) также наблюдается холинергический дефицит, наиболее выражен он у пациентов с БП с деменцией [3], [24], [26], [32].

В настоящее время для лечения деменции рекомендованы три представителя ингибиторов холинэстеразы: галантамин, ривастигмин и донепезил.

### 1.1.1 Галантамин

Галантамин впервые был выделен в 1951 году советскими учёными из луковиц подснежника Воронова (*Galanthus woronowii*). В 1956 году он был извлечен из подснежника белоснежного (*Galanthus nivalis* var. *gracilis*) болгарскими учёными. Содержится также в других видах подснежника и близких к нему растениях. Варварское уничтожение растений в процессе сбора клубней привело к тому, что они оказались на грани уничтожения и практически не встречаются в дикой природе. В 1965 году в Японии была создана методика получения галантамина, которая включала 21 стадию синтеза, и поэтому синтетический галантамин оказался чрезвычайно дорогостоящим. С 1958 года галантамин выпускается в Болгарии под наименованием Нивалин в форме раствора для инъекций, с 1984 г. – в форме таблеток. Первоначально препарат использовался при лечении полиомиелита и как антагонист курареподобных миорелаксантов при проведении наркоза [91].

Галантамин обладает двойным механизмом действия. С одной стороны, он является обратимым конкурентным ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ). С другой стороны, он является аллостерическим модулятором никотиновых рецепторов, усиливая действие ацетилхолина. Это действие галантамина может быть особенно важным в связи со снижением экспрессии и активности



никотиновых рецепторов при БА [57]. Существует также мнение, что длительный прием галантамина или донепезила приводит к увеличению количества никотиновых рецепторов [59]. Известна роль никотиновых рецепторов и в модуляции глутаматергической, серотонинергической и ГАМК-ергической передачи, чем объясняется эффект галантамина на поведенческие и аффективные нарушения. Также есть предположение, что за счет воздействия на никотиновые рецепторы галантамин и донепезил обладают нейропротекторным эффектом, снижая образование бета-амилоида [35], [98].

У здоровых добровольцев активность АХЭ эритроцитов снижается примерно на 40% через полчаса после приема разовой дозы 10 мг. У пациентов с БА при приеме галантамина в суточной дозе 5-15 мг в течение 2-3 месяцев активность АХЭ снижается на 20-40%. При прекращении приема препарата эффект полностью нивелируется через 30 часов после последнего приема [61], [146].

Галантамин быстро всасывается (максимальная концентрация достигается через 1-2 часа), обладает высокой биодоступностью, сравнительно низким периодом полувыведения (около 7 часов), хорошо предсказуемой линейной скоростью выведения при применении в терапевтических дозах. Связывание с белками плазмы низкое (18%). Метаболизируется галантамин преимущественно в печени с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2D6 и CYP3A4. Большая часть метаболитов галантамина антихолинэстеразной активностью не обладает, действие препарата определяется в основном концентрацией самого галантамина. Назначение ингибиторов печеночных ферментов вместе с галантамином повышает риск развития холинэргических побочных эффектов и требует снижения дозы галантамина. К ингибиторам CYP2D6 относится, например, пароксетин; к ингибиторам CYP3A4 – кетоконазол и эритромицин.

Действие галантамина является высокоселективным, активность галантамина в отношении АХЭ в 54 раза превышает его действие на БХЭ, в связи с чем галантамин хорошо переносится. Также хорошую переносимость можно объяснить умеренным действием на активность АХЭ и аллостерической модуляцией активности никотиновых рецепторов, что приводит к нормализации

холинергической передачи и не вызывает избыточного ее усиления. Снизить риск развития побочных эффектов помогает медленная титрация препарата [102].

Проведено четыре большие рандомизированные дважды слепые плацебоконтролируемые клинические исследования III фазы и два крупные нерандомизированные исследования применения галантамина, в которых показано улучшение когнитивных функций, повседневной активности, уменьшение выраженности поведенческих нарушений, нагрузки и дистресса ухаживающих лиц. Когнитивные функции и функциональная активность сохраняются стабильными при приеме галантамина в суточной дозе 24 мг в течение 12 месяцев. Эффект от лечения лучше при раннем начале терапии и длительном постоянном приеме препарата (Таблица 1.1). Показана эффективность галантамина и при лечении сосудистой и смешанной деменции [19], [80].

Таблица 1.1. Некоторые исследования, показавшие эффективность и безопасность применения галантамина.

ADAS-cog - AD Assessment Scale; CIBIC-plus - the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input; ADL – Activities of daily living; DAD - the disability assessment for dementia scale; CGIC - the Clinical Global Impression of Change; PDS - the Progressive Deterioration Scale.

№	Исследование	Кол-во пациентов (основная/контрольная группы)	Доза галантамина, мг/сут	Продолжительность наблюдения, мес	Достигнутые конечные точки
1	Tariot et al., 2000 [142]	140+279+273 /286	8, 16, 24	5	ADAS-cog, CIBIC-plus, ADL, NPI
2	Raskind et al., 2000 [126]	212+211/213	24, 32	6	ADAS-cog, CIBIC-plus

3	Wilcock et al., 2000 [155]	218+220/215	24, 32	6	ADAS-cog, CIBIC-plus, DAD
4	Rockwood et al., 2001 [128]	261/125	24-32	3	ADAS-cog, CIBIC-plus, ADL
5	Wilkinson and Murray, 2001 [156]	285	18, 24, 36	3	ADAS-cog, CGIC, PDS (24 мг)
6	Brodaty et al., 2005 [66]	971	16, 24 (капсулы с замедленным высвобождением)	6	ADAS-cog/11

### 1.1.2 Ривастигмин

Второй представитель ингибиторов холинэстеразы – ривастигмин. Препарат был разработан в департаменте фармакологии Еврейского университета в Иерусалиме и первоначально реализовывался фармацевтической компанией Новартис (Novartis). Представляет собой семисинтетическую производную физостигмина. С 1997 года выпускается в форме капсул и раствора для приема внутрь. В 2007 г. ривастигмин в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС) стал первым пластырем для лечения деменции. Разрабатывается лекарственная форма для интраназального введения ривастигмина [152].

Ривастигмин, в отличие от такрина и донепезила, является производным карбамата. Он обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ) примерно в равной степени. Это может быть важным на стадии тяжелой деменции, когда концентрация АХЭ снижается, а БХЭ -

возрастает [10], [87]. Ривастигмин в 3 раза более активен в отношении АХЭ головного мозга по сравнению с периферической АХЭ и в 4–6 раз сильнее подавляет G1-изоформу холинэстеразы, чем другие изоформы. Поскольку G1-изоформа преимущественно локализуется в коре и гиппокампе, можно сказать, что ривастигмин обладает региональной мозговой селективностью. Препарат также обладает способностью усиливать мозговой кровоток преимущественно в коре и гиппокампе. Таким образом, эффекты ривастигмина направлены как раз на те зоны мозга, которые в наибольшей степени страдают при БА [124].

Ингибирующий эффект на АХЭ сохраняется в течение около 10 часов, в связи с чем прием препарата назначается 2 раза в сутки. Ривастигмин обладает очень коротким периодом полувыведения, он не превышает 1 часа. Система печеночных цитохромов Р450 практически не участвует в метаболизме ривастигмина. Таким образом, он хорошо совместим с другими лекарственными препаратами и практически не вступает в лекарственное взаимодействие. Применение препарата безопасно и редко сопровождается развитием побочных эффектов.

Ривастигмин рекомендован для применения при болезни Альцгеймера [1], [62]. В 2006 г. он стал первым продуктом, утвержденным на мировом уровне для лечения слабой и умеренной деменции, связанной с болезнью Паркинсона [32], [122]. Эффективность препарата показана и при деменции с тельцами Леви [27], [110]. Off-label широко применяется для профилактики послеоперационного делирия у пожилых людей. Наиболее значимые исследования, доказывающие эффективность ривастигмина, представлены в Таблице 1.2.

Таблица 1.2. Некоторые исследования, показавшие эффективность и безопасность применения ривастигмина.

ADAS-cog - AD Assessment Scale; ADL – Activities of daily living; MMSE - Mini-Mental State Examination; CIBIC-Plus - the Clinicians' Interview-Based Impression of Change-Plus; NOSGER - the Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (memory component); PDS - the progressive deterioration scale; GDS - Global Deterioration Scale; CGIC - the Clinical Global Impression of Change.

№	Исследование	Дизайн	Достигнутые конечные точки
1	Forette et al., 1999 [86]	РКИ	ADAS-cog, CIBIC-Plus, NOSGER
2	Rosler et al., 1999 [129]	международное РКИ	ADAS-cog, CIBIC-Plus, PDS
3	Small et al., 2005 [138]	Продолженные исследования четырех РКИ	MMSE
4	Feldman and Lane, 2007 [83]	РКИ	ADAS-cog, CIBIC-Plus, PDS, MMSE, GDS
5	Winblad et al., 2007 [157]	РКИ	ADAS-cog, CGIC
6	Birks et al., 2015 [152]	Кохрейновский обзор	ADAS-cog, MMSE, ADL
7	Su et al., 2015 [139]	Метаанализ	ADAS-cog

### 1.1.3 Донепезил

Третий представитель ингибиторов холинэстеразы – донепезил. Препарат разработан японской фармацевтической компанией Eisai, клинические исследования были начаты в 1989 году. С 1996 года донепезил рекомендован FDA к использованию при болезни Альцгеймера. В настоящее время он рекомендован к

применению и на начальных стадиях болезни Альцгеймера [16], [154], и на стадии тяжелой деменции [54]. Проведенные исследования демонстрируют его эффективность при сосудистой деменции [95] и смешанной деменции [62], при болезни телец Леви [93] и болезни Паркинсона с деменцией [9], [114], при ЧМТ [58]. Однако назначение донепезила при этих нозологиях остается off-label. Некоторые исследования, продемонстрировавшие эффективность донепезила при болезни Альцгеймера, представлены в Таблице 1.3.

Таблица 1.3. Некоторые исследования, показавшие эффективность и безопасность применения донепезила.

NPI-NH - the Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Version; CDR-SB - the Clinical Dementia Rating (Nursing Home Version)-Sum of the Boxes; MMSE - Mini-Mental State Examination; PSMS - the Physical Self-Maintenance Scale; ADAS-cog - AD Assessment Scale; MBT - the Computerized Memory Battery Test; PGAS - the Patient Global Assessment Scale; AS - the Apathy Scale; NPI - the Neuropsychiatric Inventory; DADS - Disability Assessment for Dementia scale

№	Исследование	Дизайн	Достигнутые конечные точки
1	Tariot et al., 2001 [142]	Мультицентровое РКИ, 208 пациентов, 24 недели	NPI-NH, CDR-SB, MMSE, PSMS
2	Seltzer et al., 2004 [135]	Мультицентровое РКИ, 96/57 пациентов, 24 недели	ADAS-cog, MMSE, MBT, CDR-SB, PGAS, AS
3	Johannsen et al., 2006 [96]	12-24 недель открытая фаза (619 пациентов) + 12 недель дважды слепое РКИ (99/103 пациентов) + 12 недель с ослеплением только пациентов	MMSE, ADAS-cog, NPI, DADS

4	Birks JS et al., 2018 [113]	Кохрейновский обзор	
---	--------------------------------	---------------------	--

Донепезил является обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Также как и галантамин, донепезил оказывает влияние и на экспрессию никотиновых рецепторов в головном мозге. Донепезил избирательно ингибирует АХЭ: его активность в отношении АХЭ примерно в 1000 раз выше, чем в отношении БХЭ, что объясняет хорошую переносимость препарата. Помимо этого, донепезил вызывает повышение уровня норадреналина и дофамина в головном мозге. При использовании донепезила в дозе 5 мг в сутки средняя активность АХЭ снижается на 63,7%, в дозе 10 мг в сутки – на 77,3% [77].

Донепезил обладает длительным периодом полувыведения, который составляет около 70 часов. Систематическое применение однократных доз приводит к достижению равновесного состояния в течение 2-3 недель после начала терапии. Связь с белками плазмы - 95%. Если пациент однократно забывает принять препарат, это не оказывает существенного влияния на терапевтический эффект. С другой стороны, длительный период полувыведения и связь с белками плазмы обязывают более ответственно относиться к мониторингу развития побочных эффектов.

В настоящее время донепезил выпускается в виде таблеток по 5 и 10 мг, назначается один раз в день. В некоторых странах зарегистрирован донепезил в форме таблеток с замедленным высвобождением 23 мг [81], [130]. Ведется также разработка новых лекарственных форм донепезила для трансдермального и интраназального введения.

Метаболизируется донепезил в печени с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2D6 и CYP3A4, подвергается глюкуронированию. Определены 4 основные метаболита донепезила, два из которых являются активными. В отличие от такрина, в терапевтических дозах не является гепатотоксичным. Индукторы печеночных ферментов (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон) могут ускорять, а ингибиторы печеночных ферментов (кетоконазол) замедлять

метаболизм донепезила. Донепезил выводится почками как в неизменном виде (15-20%), так и в форме многочисленных метаболитов.

### 1.1.4 Мемантин

Использование мемантина для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера (БА) рекомендовано в Европе с 2002 года. В 2003 году мемантин стал первым препаратом, одобренным FDA для лечения также умеренной и тяжелой БА. Off-label он широко применяется и для лечения легкой деменции, но доказать эффективность мемантина у этой категории больных в краткосрочных исследованиях не удается [111].

Мемантин является неконкурентным низкоаффинным потенциалзависимым антагонистом N-метил-D-аспаратат-рецепторов (NMDA-рецепторов), оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. NMDA-рецепторы встречаются во всех отделах головного мозга, особенно много их на дендритах пирамидных клеток гиппокампа и неокортекса – в зонах, ассоциированных с памятью, познавательными функциями и обучением. Аномальное повышение уровня глутамата в синапсах приводит к эксайтотоксичности, вызывая гибель нейронов в мозге при БА (теория эксайтотоксичности). Мемантин может соединяться с двумя сайтами NMDA-рецептора, быстро блокируя и деблокируя его. Действие мемантина проявляется только в присутствии агониста и зависит от его концентрации. При низком и нормальном уровнях глутамата мемантин блокирует малое количество NMDA-рецепторов, тогда как при аномально высоком уровне глутамата он блокирует большее количество рецепторов. Таким образом, мемантин не нарушает нормальную глутаматергическую активность в головном мозге [126].

Мемантин принимается внутрь. Он обладает долгим периодом полувыведения, который составляет 60-80 часов. Выводится почками



преимущественно в неизменном виде. К частым побочным эффектам относятся головная боль, головокружение, слабость, запоры.

Эффективность мемантина при БА, а также при деменции с тельцами Леви (ДТЛ) и болезни Паркинсона с деменцией (БПД) доказана рядом рандомизированных клинических исследований, подтверждается данными метаанализов [23], [99], [108], [149]. Во всех исследованиях подчеркивается хорошая переносимость мемантина, тогда как клинический эффект является небольшим и некоторыми исследователями считается сомнительным. Мемантин способен улучшать когнитивные функции (прежде всего дизрегуляторного типа), уменьшает поведенческие нарушения, в том числе агрессивность и возбуждение [15], [30], [31].

Мемантин используется как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами холинэстеразы [5].

## **1.2 Выбор антидементного препарата. Подходы к персонализации антидементной терапии.**

Проведено огромное количество клинических исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности четырех базисных антидементных препаратов при болезни Альцгеймера. Так как каждый из них в отдельности дает в среднем очень слабый эффект, то и при их сравнении не удастся выявить значимых преимуществ того или другого препарата.

Американский метаанализ 2008 года показал одинаковую эффективность всех трех ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) в отношении их влияния на когнитивные функции. Общее клиническое впечатление было лучше при применении донепезила и ривастигмина по сравнению с галантамином. Донепезил показал себя чуть более эффективным в отношении поведенческих нарушений. Частота развития побочных эффектов была минимальной при применении донепезила и максимальной при применении ривастигмина [90].

Английский метаанализ 2012 года показал эффективность всех четырех антидементных препаратов. ИХЭ не оказывали влияния на продолжительность жизни. Применение ИХЭ показало себя экономически эффективным, наиболее экономически оправдано применение донепезила [64].

Проведенный в 2014 году китайскими учеными метаанализ показал одинаковую эффективность четырех антидементных препаратов в отношении когнитивных функций. ИХЭ, но не мемантин, повышали балл по шкале Общего клинического впечатления. Влияние на поведенческие нарушения было показано только при применении донепезила в дозе 10 мг в сутки и галантамина в дозе 24 мг в сутки. Только применение донепезила в суточной дозе 5 мг не привело к улучшению функциональной активности. Применение мемантина было безопасным, частота развития побочных эффектов не превышала таковую в группе плацебо. Применение ИХЭ было сопряжено с большей частотой развития побочных эффектов [140].

Метаанализ 2019 года, проведенный также китайскими учеными, подтвердил статистически значимо больший эффект ИХЭ по сравнению с плацебо, оцениваемый по шкалам ADAS-cog, ADCS-ADL и CIBIC+. Галантамин показал способность повышать балл и по шкале NPI. При применении мемантина улучшаются показатели по шкалам ADAS-cog и ADCS-ADL19, но нет значимого влияния на показатели по шкалам ADCS-ADL23, NPI, и CIBIC+. Авторы считают препаратом первого выбора для лечения БА галантамин.

Все три представителя ИХЭ показали свою эффективность при болезни Паркинсона с деменцией [89] и при ДТЛ [137]. Однако в показаниях к применению болезнь Паркинсона с деменцией прописана только в инструкции к ривастигмину. Применение галантамина и донепезила, а также мемантина при болезни Паркинсона, применение всех антидементных препаратов при ДТЛ остается off-label. При болезни Паркинсона с деменцией терапию предпочтительнее начинать с ривастигмина вследствие наличия большей доказательной базы, но не в силу его большей эффективности по сравнению с галантамином и донепезилом. Есть единичные исследования, показывающие большую эффективность и лучшую

переносимость ривастигмина по сравнению с донепезилом при сочетании БА и ДТЛ [147].

Итак, научные исследования не дают клиницистам однозначного ответа, каким образом необходимо выбирать антидементный препарат для конкретного больного. При отсутствии противопоказаний, терапия начинается, как правило, с одного из препаратов ИХЭ. При выборе препарата учитывается кратность приема и лекарственная форма препарата. Пациентам, получающим большое количество лекарственных препаратов, либо пациентам с плохой приверженностью к лечению, рациональнее назначить препарат с однократным приемом в течение суток (донепезил, либо ривастигмин ТТС). Пациентам с повышенным риском развития побочных эффектов в связи с наличием сопутствующих заболеваний возможно безопаснее назначить препараты с коротким периодом полувыведения и низкой способностью связываться с белками крови (галантамин и ривастигмин). Пациентам с нарушением функции печени целесообразнее назначить ривастигмин, так как в его метаболизме не участвуют печеночные цитохромы (Таблица 1.4) [12], [34].

Иногда выбор препарата связан исключительно с экономическими аспектами: пациенты получают тот препарат, который закуплен для обеспечения населения льготными лекарствами.

Таблица 1.4. Сравнительная характеристика инструкций к применению антидементных препаратов.

	Галантамин	Ривастигмин	Донепезил	Мемантин
Лекарственные формы	Таблетки и капсулы по 8 мг, 16 мг и 24 мг	Капсулы 1,5 мг и 3 мг; раствор для приема внутрь 2 мг/мл; ТТС 4,6 мг/сут, 9,5 мг/сут, 13,3 мг/сут	Таблетки 5 мг и 10 мг	Таблетки по 10 мг и 20 мг, Упаковка таблеток по 5, 10, 15 и 20 мг (по №7 каждой дозы)
Начальная доза	Таб.: 4 мг 1-2 раза в день Капс.: 8 мг	1,5 мг 2 раза в день; ТТС 4,6 мг/сут	5 мг 1 раз в день	5 мг 1 раз в день

	1 раз в день			
Максимальная доза	24 мг 1 раз в день	6 мг 2 раза в день (ТТС 13,3 мг/сут)	10 мг 1 раз в день	20 мг 1 раз в день
Время полувыведения	7–8 часов	1 час	70 часов	Выведение двухфазно: T <sub>1/2</sub> в первой фазе 4-9 ч., во второй - 40-65 ч.
Связь с белками плазмы	18%	40%	95%	45%
Метаболизм с участием изоферментов P450	CYP2D6 и CYP3A4	Минимальный	CYP2D6 и CYP3A4	Не выявлен
Выведение	Почками	Почками	Почками	Почками
Показания	Болезнь Альцгеймера	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона с деменцией	Болезнь Альцгеймера	Болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, смешанная деменция
Противопоказания	Гиперчувствительность, тяжелые нарушения функции печени и почек	Гиперчувствительность, детский возраст	Гиперчувствительность	Гиперчувствительность, детский возраст, тяжелые нарушения функции почек, беременность и грудное вскармливание.
Использование с осторожностью			Нарушение ритма сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная	Тиреотоксикоз, эпилепсия, судороги, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность

			астма, ХОБЛ, проведение общей анестезии; одновременный прием НПВП, холиноблокатор ов, других ИХЭ	
--	--	--	---	--

Существующий на сегодняшний день алгоритм выбора антидементного препарата учитывает только безопасность терапии и никак не учитывает возможную ее эффективность. Рекомендуется пробная терапия одним из ИХЭ в течение как минимум 3 месяцев. При хорошей переносимости и отсутствии эффекта через 3-6 месяцев возможно повышение дозы до максимальной. Препарат считается неэффективным при снижении MMSE на 2 балла и более за полгода терапии максимальной дозой препарата. Таким образом, констатировать неэффективность лечения можно спустя 6-12 месяцев после начала терапии.

Попытки персонализировать применение базисных антидементных препаратов предпринимаются уже более 20 лет. В основном они основаны на клинических предикторах их эффективности, наличие которых заставляет более настойчиво назначать антидементные средства, но опять-таки не позволяет сделать выбор в пользу одного из препаратов.

Еще в 1999 году Mega и соавт. описали в качестве предикторов хорошей эффективности ИХЭ у пациентов с БА наличие бредовых идей, возбуждения, расторможенности, тревоги и раздражительности. Именно у этих пациентов при назначении донепезила удавалось достичь улучшения показателя NPI, тогда как улучшения балла MMSE отмечено не было [113]. Наличие вышеперечисленных расстройств коррелировало с более низкой перфузией латеральных и дорсолатеральных орбитофронтальных областей головного мозга с двух сторон, что может служить инструментальным предиктором хорошей эффективности ИХЭ [112]. При аутопсии именно у этой группы пациентов выявляются статистически

значимо чаще нейрофибриллярные клубочки в орбитофронтальной коре с двух сторон [145]. Важными клиническими предикторами эффективности терапии являются также наличие галлюцинаций, быстрое прогрессирование и выраженность когнитивных нарушений [67], [81], [92], [120].

В последнее время в понятие персонализированного подхода к лечению вкладывается не учет клинических особенностей заболевания у данного конкретного пациента. Синонимом персонализированного подхода все чаще становится фармакогенетика, изучающая влияние генетических особенностей пациента на эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов. Наиболее активно изучается генетический полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующие в биотрансформации и транспорте лекарственных средств. В связи с универсальностью этих механизмов в организме человека, знание активности этих белков в будущем можно будет учитывать при назначении любых лекарственных препаратов [44], [47].

В качестве генетических маркеров эффективности ИХЭ наиболее изученными являются полиморфизм генов *CYP2D6*, *APOE* и *BCHE*. Единичные исследования посвящены полиморфизму следующих генов: *ABCA1*, *ABCB1*, *ESR1*, *CYP3A4/5/7*, *CYP2C9/19*, *PON-1*, *POR*, *CHAT*, *CHRNA7*, *UGT2B7*, *UGT1A6*, *UGT1A9*, *SLC5A7*, *SLC22A1/2/5*, *SLC47A1*, *NR1I2*, *NR1I3*, *RXR*, *PPARA* [104], [118].

### **1.3 Полиморфизм гена *CYP2D6* и его влияние на эффективность и безопасность антидементной терапии**

Цитохром P450 2D6 (*CYP2D6*) - фермент, участвующий в метаболизме ингибиторов холинэстеразы донепезила и галантамина. Ген экспрессируется преимущественно в печени, доля его составляет менее 2% от всех печеночных цитохромов. Однако около четверти применяемых в настоящее время лекарственных средств метаболизируется с участием именно *CYP2D6* [42], [46].

CYP2D6 является основным представителем цитохромов, экспрессирующихся в головном мозге, высока его экспрессия в коре головного мозга (особенно в гиппокампе), стриатуме, таламусе, среднем мозге, мозжечке. С участием CYP2D6 реализуется альтернативный путь синтеза дофамина (из тирамина) и серотонина (из 5-метокситриптамина). Доля синтезируемых через эти пути моноаминов может значительно возрастать при недостаточности тирозингидроксилазы и декарбоксилазы аминокислот или триптофангидроксилазы. Эти альтернативные пути синтеза нейротрансмиттеров приобретают особое значение при мутации гена *CYP2D6*, либо при его активации индукторами (такими как алкоголь, никотин, психотропные препараты), что может играть важную роль в патогенезе нейродегенеративных и психиатрических заболеваний [88].

CYP2D6 метаболизирует проканцерогены и нейротоксины. Он участвует в метаболизме стероидов. Подавление его активности при повышении уровня стероидов, в частности половых гормонов, может приводить к повышенной чувствительности головного мозга к экзогенным токсинам. Лекарственные вещества, проникающие через ГЭБ, могут подвергаться метаболизму непосредственно в головном мозге, что несомненно влияет на их эффективность и безопасность. Также выявлен высокий уровень экспрессии CYP2D6 в астроцитах, что оказывает влияние на работу гемато-энцефалического барьера [72], [151].

Ген *CYP2D6* расположен на 22 хромосоме (локус 22q13.1). Наиболее частым механизмом появления нового аллеля является однонуклеотидный полиморфизм, приводящий к замене в белке одной аминокислоты на другую, что оказывает влияние на стабильность и субстратную специфичность фермента, изменяет его каталитическую активность. Субстратами CYP2D6 являются липофильные молекулы, содержащие ароматическое кольцо с атомом азота, который соединяется с Asp301 фермента. На возможность связываться с ферментом оказывают влияние мутации ключевых сайтов: Glu216, Asp301, Phe120, Phe481, и Phe483 [148].

Известно более 100 аллельных вариантов *CYP2D6*: 7 аллельных вариантов с неизменной или увеличенной ферментативной активностью (\*1, \*2, \*27, \*33, \*35, \*48, \*53), 11 аллельных вариантов со сниженной ферментативной активностью

(\*9, \*10, \*17, \*29, \*41, \*49, \*50, \*54, \*55, \*59, \*72), 26 нефункционирующих аллелей (\*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16, \*18, \*19, \*20, \*21, \*31, \*36, \*38, \*40, \*42, \*44, \*47, \*51, \*56, \*62) и аллели с неизвестной активностью. Генотип *CYP2D6*\*5 характеризуется отсутствием гена *CYP2D6*. Также на активность фермента влияет количество повторов аллеля [20], [65].

В зависимости от активности фермента *CYP2D6* выделяют четыре фенотипа. К медленным метаболитам относятся гомозиготы и компаунд-гетерозиготы (носители двух различных мутантных аллелей) неактивных аллелей. Вследствие наличия двух неактивных аллелей активность фермента *CYP2D6* отсутствует или мала. Если активным действием обладает непосредственно лекарственное вещество, вследствие медленного его метаболизма повышен риск побочных эффектов. Если же активным является метаболит, а не само лекарственное вещество, то ожидается ослабление терапевтического действия вследствие замедления образования активного метаболита.

К пробандам со средней активностью *CYP2D6* относятся гомозиготы и компаунд-гетерозиготы аллелей со сниженной активностью. К интенсивным метаболитам относятся гомозиготы и компаунд-гетерозиготы аллелей с нормальной активностью. При среднем и быстром метаболизме достигается терапевтический эффект с низким риском побочных действий как в случае активного действия лечебного вещества, так и в случае действия активного метаболита.

И наконец, к ультрабыстрым метаболитам относятся гомозиготы и компаунд-гетерозиготы нормальных аллелей в случае увеличения количества их копий. (\*1xN, \*2xN, \*33xN, \*35xN,  $2 < N < 13$ ). В этом случае наблюдается отсутствие терапевтического эффекта активного вещества, а при наличии активного метаболита повышается риск побочных эффектов. Увеличение количества копий неактивных аллелей (\*4, \*36) и аллелей со сниженной активностью (\*9, \*10, \*17) не влияет на активность фермента [144].

Доля медленных метаболитов наиболее высока в европеоидной расе и составляет 7-10% в основном за счет большой распространенности неактивного



аллеля \*4. Доля активных аллелей составляет 71%, неактивных – 26%. В Азии доля медленных метаболизаторов не превышает 1%, однако средняя активность CYP2D6 среди азиатов ниже по сравнению с европеоидной расой. Самым частым аллелем является CYP2D6\*10 со сниженной активностью. В африканской популяции доля неактивных аллелей составляет около 50%, распространен аллель CYP2D6\*17 со сниженной активностью.

Доля медленных метаболизаторов в различных этнических группах европеоидной расы одинакова, а вот доля ультрабыстрых метаболизаторов варьирует: 1-2% в Швеции, 7-10% в Испании. В Эфиопии доля ультрабыстрых метаболизаторов достигает 29%, в Японии и Китае – 1-2% [65].

В испанском исследовании Casabelos и соавт. показали, что среди пациентов с болезнью Альцгеймера 15% требуют применения доз ингибиторов холинэстеразы, отличающихся от указанных в инструкции. Часть из них относятся к медленным метаболизаторам, и среднетерапевтические дозы вызывают у этой группы пациентов побочные эффекты. Вторая часть относится к ультрабыстрым метаболизаторам. У этой группы пациентов для достижения терапевтического эффекта требуются дозы, превышающие максимально допустимые инструкцией в несколько раз [68].

Согласно инструкции донепезил метаболизируется с помощью изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. Главными продуктами метаболизма являются соединения M1 и M2 (продукты O-дезалкилирования и гидроксирования), M11 и M12 (продукты глюкуронирования M1 и M2 соответственно), M4 (продукт гидролиза) и M6 (продукт N-окисления). Не все метаболиты донепезила идентифицированы. M1 (6-O-десметилдонепезил) - единственный метаболит, который обладает схожей активностью с донепезилом. При однократном введении дозы 5 мг донепезила, меченого радиоактивным углеродом, содержание неизменного донепезила в сыворотке крови составило 30 % от принятой дозы, 6-O-десметилдонепезила - 11%, 57 % введенной дозы определяется в моче (17 % в неизменном виде).

Галантамин, также как донепезил, метаболизируется с участием CYP2D6 и CYP3A4. Основными путями метаболизма являются глюкуронизация, N- и O-

деметилирование, N-окисление и эпимеризация. У людей с активным метаболизмом субстратов CYP2D6 самым важным путем метаболизма является O-деметилирование с образованием активного метаболита. Еще один активный метаболит – норгалантамин. Он был обнаружен в плазме крови пациентов после многократного приема галантамина, но его концентрация составляла не более 10% от концентрации галантамина.

Ривастигмин и мемантин не являются субстратами CYP2D6.

Проведено большое количество исследований взаимосвязи эффективности донепезила и галантамина с генотипом *CYP2D6*.

Miranda и соавт. обследовали 42 пациента с болезнью Альцгеймера. Хороший клинический эффект от приема 10 мг донепезила в виде снижения по шкале MMSE не более, чем на 1 балл за 12 месяцев, коррелировал с более высокой концентрацией донепезила в плазме крови, но не с полиморфизмом *CYP2D6* [117].

Еще в одном исследовании этих авторов было обследовано 97 пациентов с болезнью Альцгеймера, которые в течение 12 месяцев получали один из трех ингибиторов холинэстеразы. Было выявлено, что у пациентов, хорошо ответивших на лечение спустя три месяца от начала приема препарата, этот эффект сохранялся и спустя 12 месяцев. Однако, корреляции эффективности терапии с концентрацией лекарственного вещества в крови, либо с генотипом *CYP2D6*, выявлено не было [116].

Аналогичное исследование провели Chianella и соавт. Было проведено генотипирование у 171 пациента с болезнью Альцгеймера, получавших один из трех ингибиторов холинэстеразы. Эффективность лечения оценивалась через 12 месяцев после начала лечения. Статистически значимых различий в генотипе у пациентов, ответивших и не ответивших на лечение, получено не было [71].

Coın и соавт. включили в исследование 54 пациента с болезнью Альцгеймера, получавших лечение донепезилом в дозе 10 мг как минимум в течение 3 месяцев. Изменение балла по шкале MMSE коррелировало с концентрацией в крови донепезила, но не с уровнем активности *CYP2D6* [74].

Clarke и соавт. провели генотипирование 43 пациентов с болезнью Альцгеймера, получавших галантамин в течение не менее 6 месяцев и не выявили взаимосвязи между эффективностью проводимого лечения и активностью *CYP2D6* [73].

Данные по исследованиям, в которых не удалось обнаружить взаимосвязи между эффективностью ингибиторов холинэстеразы и генотипом *CYP2D6*, подытожены в Таблице 1.5.

Таблица 1.5. Исследования, в которых не удалось обнаружить взаимосвязи между эффективностью ингибиторов холинэстеразы и генотипом *CYP2D6*.

Год	Авторы	Кол-во пациентов	Лечение	Временной интервал, месяцы
2011	Clarke et al. [73]	43	галантамин	≥6
2011	Chianella et al. [71]	171	донепезил, галантамин, ривастигмин	12
2015	Miranda et al. [116]	97	донепезил, галантамин, ривастигмин	12
2016	Coin et al. [74]	54	донепезил	≥3
2017	Miranda et al. [117]	42	донепезил	12

В двух исследованиях удалось найти взаимосвязь эффективности донепезила с наличием аллеля *CYP2D6\*2A*. Нужно отметить, что большинство авторов относят аллель \*2 к аллелям с неизменной активностью. Однако в некоторых работах показано, что его активность может быть сниженной по сравнению с аллелем дикого типа \*1.

Pilotto и соавт. включили в исследование 127 пациентов с болезнью Альцгеймера, получавших донепезил в дозе 5-10 мг в течение 6 месяцев. Была

выявлена большая частота аллеля *CYP2D6\*2A* среди пациентов, плохо ответивших на лечение (OR [95% CI]: 3.431 [1.490-7.901]) [123].

Albani и соавт. обследовали 415 пациентов с болезнью Альцгеймера и выявили взаимосвязь между наличием аллеля *CYP2D6\*2A* и клиническим эффектом донепезила спустя 6 месяцев от начала приема (OR [95% CI]: 1.74 [1.01-3.00],  $p = 0.04$ ) [56].

Noetzli и соавт. показали взаимосвязь между фенотипом *CYP2D6* и концентрацией галантамина в плазме крови: у медленных метаболизаторов она была выше на 45% по сравнению с гетерозиготами и на 61% по сравнению с гомозиготами дикого типа [119]. Mannens и соавт. напротив пришли к выводу, что концентрация галантамина в крови одинакова у быстрых и медленных метаболизаторов [106].

В двух исследованиях ученым из Шанхая (Китай) удалось выявить влияние аллеля *CYP2D6\*10* на эффективность донепезила.

Zhong и соавт. обследовали 110 пациентов с болезнью Альцгеймера, которые получали лечение донепезилом в дозе 5-10 мг в течение 6 месяцев. Генотипы *CYP2D6\*1/\*10* и *\*10/\*10* чаще встречались у пациентов, хорошо ответивших на лечение ( $P < 0.05$ ), у носителей этих генотипов была выявлена большая концентрация донепезила в крови по сравнению с носителями генотипа *CYP2D6\*1/\*1* ( $P < 0.05$ ) [163].

Lu и соавт. обследовали 85 пациентов с болезнью Альцгеймера, которые получали лечение донепезилом в дозе 2,5-10 мг как минимум в течение 3 месяцев. Пациенты с генотипом *CYP2D6\*10/\*10* лучше ответили на лечение донепезилом по сравнению с носителями генотипов *CYP2D6\*1/\*1* и *CYP2D6\*1/\*10* ( $p=0.033$ ) [103].

Seripa и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты многоцентрового исследования, включившего 57 пациентов с болезнью Альцгеймера, которые получали донепезил в дозе 5-10 мг в течение 6 месяцев. Был проведен генетический анализ на 16 полиморфизмов гена *CYP2D6* и выявлено большее количество медленных метаболизаторов среди пациентов, хорошо ответивших на лечение (73.68% по сравнению с 36.84%;  $P=0.005$ ) [136].

Информация о вышеперечисленных исследованиях подытожена в Таблице 1.6.

Таблица 1.6. Исследования, в которых удалось обнаружить взаимосвязь между эффективностью ингибиторов холинэстеразы и генотипом *CYP2D6*.

Год	Авторы	Лабораторная диагностика активности <i>CYP2D6</i>	Кол-во пациентов	Лечение	Временной интервал, месяцы
2009	Pilotto et al. [123]	*2A	127	донепезил 5-10 мг	6
2011	Seripa et al. [136]	16 полиморфизмов	57	донепезил 5-10 мг	6
2012	Albani et al. [56]	*2A	415	донепезил	6
2013	Noetzli et al. [119]			галантамин	
2013	Zhong et al. [163]	*10 (rs1065852)	110	донепезил 5-10 мг	6
2016	Lu et al. [103]	*10 (rs1065852)	85	донепезил 2,5-10 мг	≥3

В 2016 году Xiao и соавт. провели метаанализ, включивший 1266 пациентов с болезнью Альцгеймера, получавших в качестве лечения донепезил. Не было выявлено различий в ответе на лечение между медленными и быстрыми метаболиторами в зависимости от полиморфизма гена *CYP2D6* (OR 1.34, 95 % CI 0.5-3.58;  $p = 0.56$ ). Однако, был отмечен хороший эффект от лечения в группе быстрых метаболиторов по сравнению с ультрабыстрыми метаболиторами (OR 1.52, 95 % CI 1.14-2.03;  $p = 0.005$ ). Авторы сделали вывод, что полиморфизм гена *CYP2D6* возможно влияет на эффективность донепезила при болезни Альцгеймера, но как и в какой степени, пока остается неясным [159].

#### **1.4 Полиморфизм гена *MDR1* и его влияние на эффективность и безопасность антидементной терапии.**

P-гликопротеин, или белок множественной лекарственной устойчивости 1, – белок из семейства ABC. Синонимами P-гликопротеина являются следующие аббревиатуры: ABCB1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1); ABC20; CD243 (cluster of differentiation 243); CLCS; GP170; MDR1 (Multidrug resistant protein 1); P-GP (permeability glycoprotein); PGY1.

P-гликопротеин был открыт в 1971 году канадским ученым Виктором Лингом, изучавшим лекарственную устойчивость опухолей. Одной из причин развития множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток является высокая экспрессия в них гена, кодирующего P-гликопротеин. Он играет роль множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, защищает от эндо- и ксенобиотиков, влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов, принимает участие в патофизиологии развития различных расстройств.

P-гликопротеин экспрессируется во многих тканях организма человека. В эпителии кишечника он транспортирует токсины обратно в просвет кишечника. В случае его повышенной активности снижается биодоступность лекарственных средств, являющихся его субстратами. Наоборот, при сниженной активности P-гликопротеина, концентрация лекарственных веществ в плазме крови может быть выше терапевтической, что сопряжено с повышенным риском развития побочных эффектов.

В клетках печени P-гликопротеин транспортирует токсичные вещества в желчь. В клетках почечных канальцев он транспортирует токсичные вещества в просвет канальцев. В гемато-энцефалическом барьере (ГЭБ) он обеспечивает транспорт токсичных веществ обратно в кровь. Таким образом, при повышении его активности не только снижается всасывание веществ, но и ускоряется их

выведение. А снижение активности Р-гликопротеина приводит к повышению концентрации лекарственных веществ выше терапевтической.

Р-гликопротеин синтезируется и во многих других органах и тканях человека: в стволовых клетках крови, в клетках надпочечников и поджелудочной железы, в клетках кожи. Его функция в этих органах менее изучена. По-видимому, она также сводится к защите тканей от эндо- и экзотоксинов.

Р-гликопротеин – крупный трансмембранный белок весом 170 кДа, состоит из 1280 аминокислотных остатков. N-конец молекулы белка состоит из 6 трансмембранных доменов. Большая часть молекулы представлена цитоплазматической частью, содержащей АТФ-связывающий домен. С-конец также представлен 6-ю трансмембранными доменами с участком связывания АТФ, он на 65% гомологичен соответствующему участку N-конца. В 2009 году была изучена первичная структура белка. Соединение субстрата и молекулы АТФ с внутриклеточным доменом приводит к изменению конформации белка и переносу субстрата наружу клетки. Соединение с белком-переносчиком еще одной молекулы АТФ приводит к восстановлению первичной конформации переносчика.

Субстраты Р-гликопротеина многочисленны, к ним относятся: пептиды, липиды, стероидные гормоны, билирубин, препараты для химиотерапии (винбластин, доксорубин и др.), иммуносупрессанты (в том числе глюкокортикоиды), препараты для лечения ВИЧ-инфекции, сердечные гликозиды (дигоксин), противоподагрические препараты (колхицин) и многие другие.

Велико и количество лекарственных препаратов, оказывающих ингибирующее действие на Р-гликопротеин: дексаметазон, кетоконазол, азитромицин, кларитромицин, каптоприл, верапамил, резерпин, спиронолактон, амиодарон, циклоспорин, ритонавир, флуоксетин, сертралин и многие другие [50].

Ген *MDR1* расположен на 7-й хромосоме в локусе p21-21.1, включает 28 экзонов. Хорошо изучен его полиморфизм. Наиболее частыми аллельными вариантами являются: 1236C>T (rs1128503, p.G412G), 2677G>T/A (rs2032582, p.A893S/T) и 3435C>T (rs1045642, p.I1145I). Полиморфизм 2677G>T/A приводит к структурным изменениям, тогда как полиморфизмы 1236C>T и 3435C>T влияют на

экспрессию гена. Генотип 3435ТТ сопряжен с низкой экспрессией гена и низкой активностью Р-гликопротеина [13], [26], [158].

Имеются и гендерные различия в экспрессии гена *MDR1*: у мужчин она более чем в 2 раза выше, чем у женщин [75].

Клинические исследования влияния полиморфизма гена *MDR1* на эффективность и безопасность конкретных лекарственных препаратов пока немногочисленны, а их результаты противоречивы. Определенных результатов удалось достичь только для противоопухолевых препаратов.

В большом метаанализе показано влияние полиморфизма 3435С>Т на эффективность применения такролимуса у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Пациенты с генотипом СС нуждаются в большей дозе препарата для достижения терапевтической концентрации в крови, чем пациенты с генотипами СТ и ТТ [101].

Также изучено влияние полиморфизма 3435С>Т на эффективность препаратов платины при крупноклеточном раке легких. В двух метаанализах показано, что генотип СС ассоциирован с худшим ответом на терапию [141], [153].

Проведены единичные исследования влияния полиморфизма гена Р-гликопротеина на эффективность антидементных препаратов. Его субстратами являются два из трех применяемых в настоящее время ингибиторов холинэстеразы: галантамин и донепезил [109].

В 2011 году Maqliulo и соавт. исследовали фармакогенетику донепезила. В исследование были включены 54 пациента с мягкой и умеренной болезнью Альцгеймера. 37 пациентов получали донепезил 5 мг в сутки, 17 пациентов – 10 мг в сутки. Определялись полиморфизмы трех генов: *CYP3A4* (\*1В, \*3, и \*4), *CYP3A5* (\*2, \*3, и \*6) и *ABCB1* (3435С>Т, 2677G>Т/А, и 1236С>Т). Динамика когнитивных функций оценивалась с помощью шкалы MMSE (в начале исследованию и спустя 3 месяца). Также определялась концентрация донепезила в крови пациентов. Не было выявлено взаимосвязи генотипа *CYP3A4* (\*1В, \*3, и \*4), *CYP3A5* (\*2, \*3, и \*6) с концентрацией донепезила в крови и динамикой когнитивных функций. При исследовании полиморфизмов *ABCB1* было выявлено 9 гаплотипов, наиболее часто



встречались два из них: 1236C/2677G/3435C (46%) и 1236T/2677T/3435T (41%). У гомозигот по T/T/T гаплотипу была выявлена большая концентрация донепезила в крови (медиана (95% CI) 0.31 (0.30-0.44) по сравнению с 0.18 (0.13-0.45) мг/л/мг/кг), они лучше ответили на лечение донепезилом по сравнению с другими генотипами (медиана (95% CI) 1.0 (-2.1 - 0.0) по сравнению с 0 (-1.3 - 3.3) ) [105].

В 2013 г Noetzli и соавт. определили полиморфизм генов *CYP2D6*, *CYP3A4/5*, *POR*, и *ABCB1* у 27 пациентов, получавших галантамин. Также проводилось определение концентрации галантамина в плазме крови. Концентрация галантамина в плазме крови коррелировала лишь с полиморфизмом гена *CYP2D6*. Клинический эффект галантамина в этом исследовании не оценивался [119].

В 2014 году те же авторы опубликовали результаты исследования предикторов эффективности донепезила. В исследование были включены 129 пациентов. Определялся полиморфизм генов *CYP2D6*, *CYP3A*, *ABCB1*, *POR* и *NR1I2*. Концентрация донепезила в плазме крови коррелировала лишь с полиморфизмом гена *CYP2D6*. Клинический эффект донепезила также не оценивался [118].

Нарушение функционирования Р-гликопротеина может приводить к токсическому воздействию на ткани головного мозга, показана его возможная роль в развитии болезни Паркинсона. Снижение активности Р-гликопротеина может приводить к нарушению выведения из головного мозга бета-амилоида, и таким образом быть одним из звеньев в патогенезе болезни Альцгеймера [121]. Таким образом, среди пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, возможно с большей частотой встречаются пациенты с низкой активностью Р-гликопротеина, что необходимо учитывать при подборе дозы антидементных препаратов.

Итак, данные по фармакогенетике ингибиторов холинэстеразы противоречивы. Сопоставлению данных, полученных в клинических исследованиях, препятствуют многочисленные различия. Различны популяции пациентов, включенных в исследования. Гетерогенность пациентов обусловлена разным этническим составом, что приводит к генетической гетерогенности. Также применяются различные критерии для диагностики деменции в целом и конкретных нейродегенеративных заболеваний. В исследования включаются пациенты с

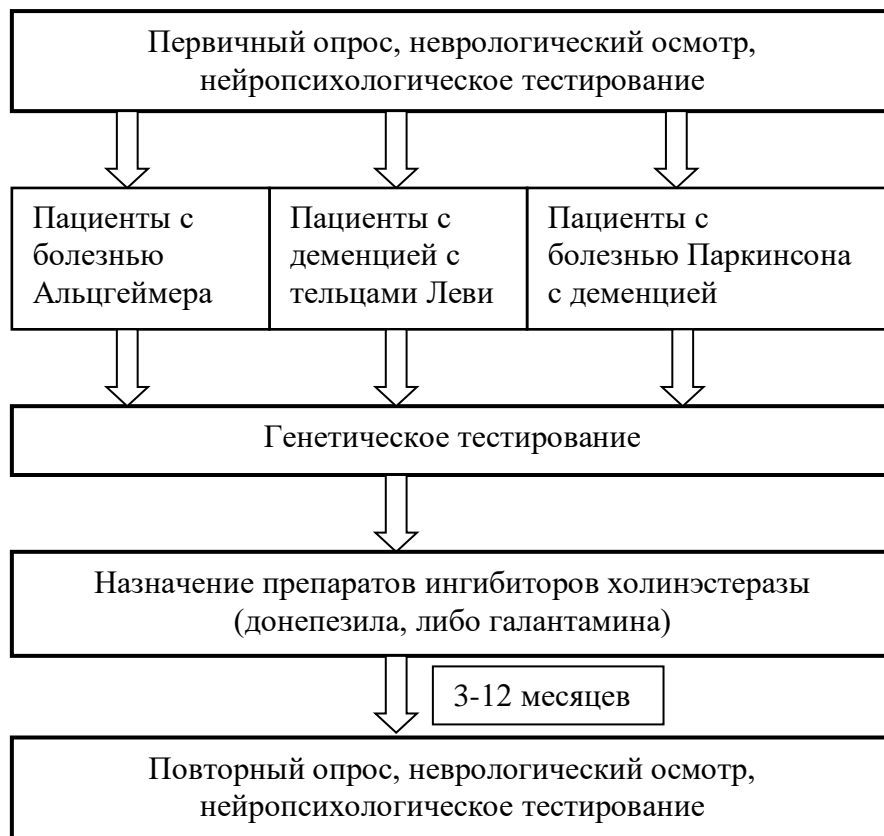
разным профилем когнитивных нарушений и разной их степенью выраженности. В качестве возможных предикторов эффективности и безопасности применения ингибиторов холинэстеразы исследуются многочисленные генетические маркеры и различные их сочетания. Большой проблемой является оценка эффективности проводимого лечения. В связи с гетерогенностью когнитивных нарушений по их профилю и степени выраженности, нет идеальной шкалы, которая позволила бы адекватно соизмерять динамику когнитивного дефицита у пациентов с различными профилями. Но несмотря на сложности, поиск предикторов эффективности ингибиторов холинэстеразы востребован в связи с выраженной гетерогенностью ответа на их применение. Достигнутые успехи фармакогенетики других лекарственных препаратов дают надежду на то, что предикторы эффективности антидементной терапии также будут найдены.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований Протокол № 9 от 13 ноября 2018 года. 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.

Исследование является проспективным когортным. Дизайн исследования представлен на Схеме 2.1.

Схема 2.1 Дизайн исследования.



## **2.1 Характеристика пациентов**

Критерии включения пациентов в исследование:

- Наличие деменции легкой или умеренной степени выраженности (11-23 баллов по шкале MMSE для пациентов с БА, 11-25 баллов по шкале MMSE для пациентов с ДТЛ и БПД);
- Деменция обусловлена одним из трех нейродегенеративных заболеваний: болезнь Альцгеймера (диагноз устанавливался согласно критериям McKhann и соавт. 2011 г.), деменция с тельцами Леви (диагноз устанавливался согласно критериям I.McKeith и соавт. 2005 г.), болезнь Паркинсона с деменцией (диагноз болезни Паркинсона устанавливался согласно критериям MDS 2015 г. (Movement Disorders Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015), диагноз болезни Паркинсона с деменцией - на основании алгоритма, рекомендованного экспертной комиссией MDS (Movement Disorders Society) 2007 г.);
- Пациенты не принимали мемантин, либо принимали его в неизменной дозе не менее 6 месяцев до начала исследования и в период наблюдения;
- Пациенты не принимали сильных ингибиторов или индукторов CYP2D6 и P-гликопротеина;
- 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 БПД;
- с атипичными формами БА, ДТЛ, БПД;
- 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;
- не давшие согласие на проведение им генетического исследования.

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%).

По нозологиям пациенты распределены следующим образом:

- 31 пациент с болезнью Альцгеймера;
- 44 пациента с деменцией с тельцами Леви;
- 31 пациент с болезнью Паркинсона с деменцией.

Характеристика пациентов с различными нозологиями представлена в Таблице 2.1. Группы сопоставимы по возрасту ( $p=0,379$ ). Распределение по полу пациентов каждой группы соответствует нозологии: БА чаще встречается у женщин, среди пациентов с ДТЛ и БПД мужчин и женщин примерно поровну. У пациентов с БА отмечен более низкий исходный уровень MMSE по сравнению с пациентами с ДТЛ и БПД, что по-видимому связано с большей чувствительностью шкалы MMSE к мнестическим нарушениям. Еще одним объяснением может быть более позднее обращение пациентов с БА в связи с отсутствием у них на ранних стадиях заболевания двигательных нарушений и снижением критики.

Пациентам назначалось лечение галантамином (31%), либо донепезилом (69%). Выбор одного из двух препаратов основывался на немедицинских факторах, таких как наличие препарата в аптечной сети, наличие препарата в списке льготных лекарств. Пациенты, получающие препараты третьего применяемого ИХЭ ривастигмина, в исследование не включались, так как ривастигмин не является субстратом цитохрома CYP2D6 и Р-гликопротеина.

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.

Таблица 2.1. Характеристика пациентов с различными нозологиями.

	Кол -во	Возраст	Мужчины	Женщины	Исходный балл MMSE	Назна чение галанта мина/ донепе зила	Прием меманти на
БА	31	72,8±9,4	9 (29,0%)	22 (71,0%)	18,0 (13,0 20,0)	14/17	26 (83,9%)
ДТЛ	44	77,3±5,2	21 (47,7%)	23 (52,3%)	25,0 (19,0 26,0)	12/32	8 (18,2%)
БПД	31	76,4±4,6	13 (41,9%)	18 (58,1%)	25,0 (24,0 27,0)	7/24	2 (6,5%)
Всего	106	75,8±6,7	43 (40,6 %)	63 (59,4%)	24,0 (18,0 26,0)	33/73	36 (34,0%)

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±7,0 лет с разбросом 58-86 лет, из них 43 женщины (69,4%) и 19 мужчин (30,6%). Среди них – 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.

Характеристики пациентов в зависимости от нозологии представлены в Таблице 2.2. Как и в группе всех включенных в исследование пациентов, подгруппы пациентов с различными нозологиями сопоставимы по возрасту ( $p=0,218$ ). Среди пациентов с БА преобладают женщины. У пациентов с БА отмечен более низкий исходный балл по шкале MMSE.

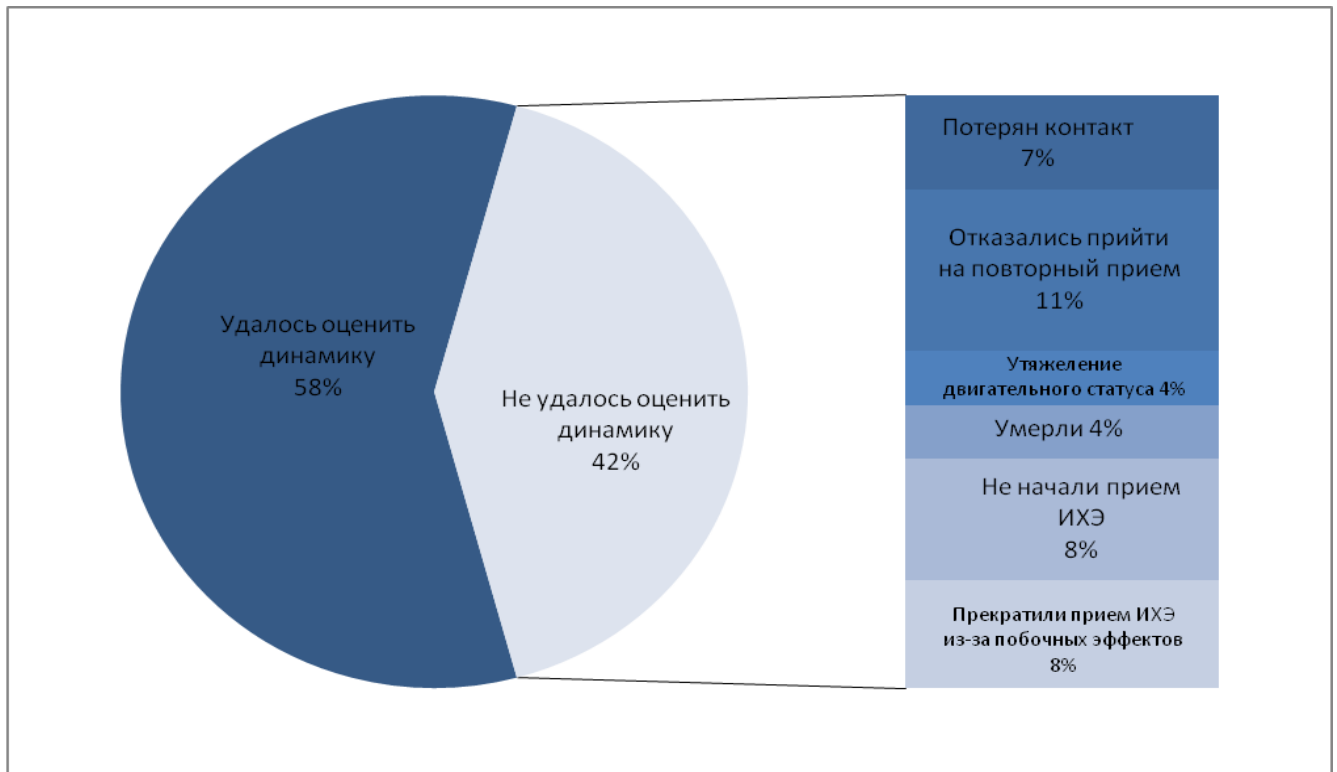
Таблица 2.2. Характеристика пациентов с различными нозологиями, пришедших на повторный прием и принимавших препарат ИХЭ в течение всего интервала между визитами.

	Кол -во	Возраст	Муж чины	Жен щины	Исходн ый балл MMSE	Прием галантамина/ донепезила	Прием мемантина
БА	25	73,7±9,3	5 (20,0%)	20 (80,0%)	18,0 (13,5 21,5)	9/16	18 (72,0%)
ДТЛ	25	75,6±4,4	9 (36,0%)	16 (64,0%)	25,0 (20,5 26,5)	8/17	6 (24,0%)
БПД	12	78,5±5,5	5 (41,7%)	7 (58,3%)	25,0 (22,75 25,0)	3/9	0
Всего	62	75,4±7,0	19 (30,6%)	43 (69,4%)	23,0 (17,75 25,0).	20/42	24 (38,7%)

Причины, помешавшие оценить динамику когнитивных функций у части пациентов, представлены на Диаграмме 2.1. Из 106 включенных в исследование

пациентов не удалось оценить динамику когнитивных функций на фоне приема ИХЭ у 42% пациентов (n=44).

Диаграмма 2.1. Классификация пациентов в зависимости от наличия повторного осмотра и приема ИХЭ.



С 6,6% пациентов (n=7) потерян контакт.

Еще 11,3% пациентов (n=12) отказались прийти на повторный прием по различным причинам (наблюдаются у другого врача, неудобно добираться, отказ пациента общаться с врачами).

4 пациента с БПД (3,8% от всех пациентов, 12,9% от пациентов с БПД) не пришли на повторный прием в связи с утяжелением двигательного статуса. 4 пациента (3,8 %) умерли (2 пациента с БПД и 2 пациента с ДТЛ). Таким образом, появление когнитивных нарушений при БП является неблагоприятным прогностическим признаком, что согласуется с данными литературы [159] и



требует от врача более тщательного контроля за соблюдением рекомендаций этой группой пациентов.

8,5% пациентов (n=9) пришли на повторный прием, но не соблюдали рекомендацию начать прием ИХЭ.

7,5% пациентов (n=8) прекратили прием препарата ИХЭ в связи с развитием побочных эффектов.

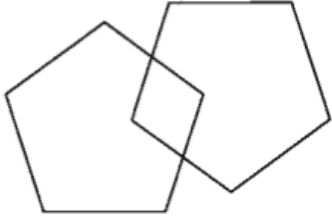
## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клинические методы исследования**

Нейропсихологическое тестирование проводилось для установки диагноза и для оценки динамики когнитивных функций на фоне проводимой терапии. Оценка когнитивных функций проводилась с использованием следующих шкал:

- Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE - Mini-Mental State Examination, M. Folstein, 1975 [85]). Шкала MMSE является наиболее часто используемой шкалой для оценки когнитивных функций. Ее выполнение занимает 10-15 минут и позволяет определить степень выраженности когнитивных нарушений. Недостатками шкалы является ее малая чувствительность к умеренному когнитивному расстройству и когнитивным нарушениям дизрегуляторного профиля. Также балл по шкале MMSE сильно зависит от преморбидного интеллектуального уровня. MMSE используется для оценки динамики когнитивных функций и эффективности проводимой антидементной терапии. Шкала более чувствительна к когнитивным нарушениям амнестического профиля, более адекватно отражает динамику когнитивных функций при умеренной и тяжелой деменции. Шкала представлена в Таблице 2.3.

Таблица 2.3. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE).

Проба	Оценка
1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года).	0-5
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0-5
3. Восприятие: Повторите три слова: яблоко, стол, монета.	0-3
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот.	0-5
5. Память: Вспомните 3 слова (см. пункт 3).	0-3
6. Речь:	0-2
6.1 Показываем ручку и часы, спрашиваем: "Как это называется?"	0-1
6.2 Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но".	0-1
6.3 Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол".	0-3
6.4 Прочтите и выполните: «Закройте глаза».	0-2
6.5. Напишите предложение.	0-1
7. Скопируйте рисунок: 	0-1
Всего:	0-30

- Индекс Ала (Ala score, Thomas A. Ala, 2002 [55]) предложен для определения профиля когнитивных нарушений на основании трех подшкал шкалы MMSE. Индекс Ала рассчитывается по формуле:

Индекс Ала = серийный счет-5/3\*воспроизведение трех слов+5\*копирование пятиугольников.

Введение коэффициентов позволяет с большей точностью дифференцировать БА и ДТЛ. Значение индекса Ала менее 5 свидетельствует о дизрегуляторном профиле когнитивных нарушений и может говорить в пользу диагноза ДТЛ. Тогда как значение более 5 характерно для амнестического профиля когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера.

- Скрининговая шкала 3-КТ (Левин О.С., 2010 [8]) также не занимает много времени. Она позволяет составить впечатление о профиле когнитивных нарушений и провести топическую диагностику. Шкала 3-КТ включает в себя следующие субтесты:

- 1) Тестирование на зрительную память с запоминанием 12 картинок – позволяет оценить функцию в том числе височной коры;
- 2) Тест рисования часов – позволяет оценить функцию в том числе теменной коры;
- 3) Тест на фонетическую речевую активность (использовалось название в течение 1 минуты нарицательных имен существительных, начинающихся на букву л) – позволяет оценить функцию лобной доли.

Однако краткость шкалы 3-КТ часто не позволяет оценить динамику отдельных когнитивных функций. Для более обоснованной оценки динамики когнитивного снижения в целом и динамики отдельных когнитивных функций использовалась:

- Адденбрукская шкала, модифицированная версия (ACE-R - Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised, Hodges et al, 2005 [79], Mioshi et al, 2006 [115]) (Таблица 2.4). Русскоязычная версия была валидизирована в 2015 году [37]. Шкала ACE-R содержит в себе подпункты шкал MMSE и 3-КТ

(в идентичном, либо аналогичном виде). 100-балльная оценка позволяет провести более гибкий анализ когнитивной дисфункции. Недостатком шкалы в некоторых случаях является ее объемность, в связи с чем во время ее выполнения пациенты могут устать и показать заниженный результат, либо вовсе отказаться от ее выполнения.

Таблица 2.4. Адденбрукская шкала, модифицированная версия (АСЕ-R).

Подшкала	Тесты	Оценка
Ориентировка и внимание	• Ориентировка во времени (число, месяц, год, день недели, время года).	0-5
	• Ориентировка в месте (страна, область, город, клиника, этаж)	0-5
	• Восприятие (Повторите три слова: карандаш, дом, копейка).	0-3
	• Серийный счет ("от 100 отнять 7")	0-5
		0-18
Память	• Воспроизведение 3 слов (из предыдущего пункта)	0-3
	• Повторение: Алексей Костин, Садовый Проспект 73, Троицк, Краснодарский край (3 попытки)	0-7
	• Фамилия действующего президента России, предыдущего, СССР, США	0-4
	• Воспроизведение: Алексей Костин, Садовый Проспект 73, Троицк, Краснодарский край	0-7
	• Воспроизведение с подсказками: Алексей Костин, Садовый Проспект 73, Троицк, Краснодарский край	0-5
	26	
Речевая активность	• Фонетическая (называние за 1 минуту нарицательных имен существительных на букву Л).	0-7
	• Семантическая (называние за 1 минуту животных).	0-7

		0-14
Речь	• «Прочтите и выполните: Закройте глаза».	0-1
	• Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол".	0-3
	• Напишите предложение.	0-1
	• Повторите: «гоппопотам, эксцентричность, нечленораздельный, статистический».	0-2
	• Повторите: «Над, за и под».	0-1
	• Повторите «Не то чтобы и да».	0-1
	• Называние 12 картинок.	0-12
	• Покажите картинки, связанные с монархией, сумчатыми, Антарктикой, мореплаванием.	0-4
	• Чтение слов с пропущенными буквами.	0-1
		0-26
Зрительно-пространственные функции	• Копирование пятиугольников.	0-1
	• Копирование куба.	0-2
	• Тест рисования часов.	0-5
	• Подсчет точек.	0-4
	• Распознавание букв.	0-4
		0-16
Всего		0-100

- Информационный опросник когнитивного снижения (IQCODE - Informational questionnaire cognitive decline, Jorm A.F., 1990 [97]) заполнялся родственником или ухаживающим лицом (при их наличии) при повторном визите. Он позволяет оценить динамику функциональной активности пациента на фоне проводимой терапии. Необходимо отметить, что даже в случае, если сам пациент не отмечает эффекта от приема ИХЭ,

родственники или ухаживающие лица как правило этот эффект видят. Опросник содержит 26 вопросов и предлагает оценить динамику отдельных функциональных возможностей пациента за период наблюдения по 5-балльной шкале (значительно лучше – 1 балл, немного лучше – 2 балла, без изменений – 3 балла, немного хуже – 4 балла, намного хуже – 5 баллов).

Таблица 2.5. Информационный опросник когнитивного снижения (IQCODE).

1	Узнает родственников и друзей.
2	Помнит имена родственников и друзей.
3	Помнит профессии, дни рождения, адреса родственников и друзей.
4	Помнит текущие события.
5	Помнит, о чем разговаривали несколько дней назад.
6	Забывает, о чем говорил, посреди разговора.
7	Помнит свой адрес и номер телефона.
8	Может назвать сегодняшнюю дату.
9	Помнит, где обычно лежат вещи.
10	Помнит, где взять вещь, если она лежит не на своем месте.
11	Подстраивается под рутинные события.
12	Может пользоваться бытовой техникой.
13	Может научиться пользоваться новой бытовой техникой.
14	Изучение нового в общем.
15	Помнит, что происходило в молодости.
16	Помнит то, чему научился в молодости.
17	Понимает значение редко упоминаемых слов.
18	Понимает статьи из газет или журналов.
19	Следит за сюжетом книги или фильма.
20	Пишет письма друзьям или коллегам.
21	Знает крупные исторические события.
22	Принимает решения в повседневной жизни.
23	Самостоятельно расплачивается в магазине.
24	Самостоятельно получает пенсию, ходит в банк.
25	Производит другие бытовые расчеты: сколько надо купить еды, сколько прошло времени после визита родственников или друзей.
26	Делает умозаключения о текущих событиях.

Оценка динамики когнитивных функций проводилась через 3-18 месяцев (в среднем через  $8,1 \pm 4,5$  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 существенно не противоречила такому разделению пациентов.

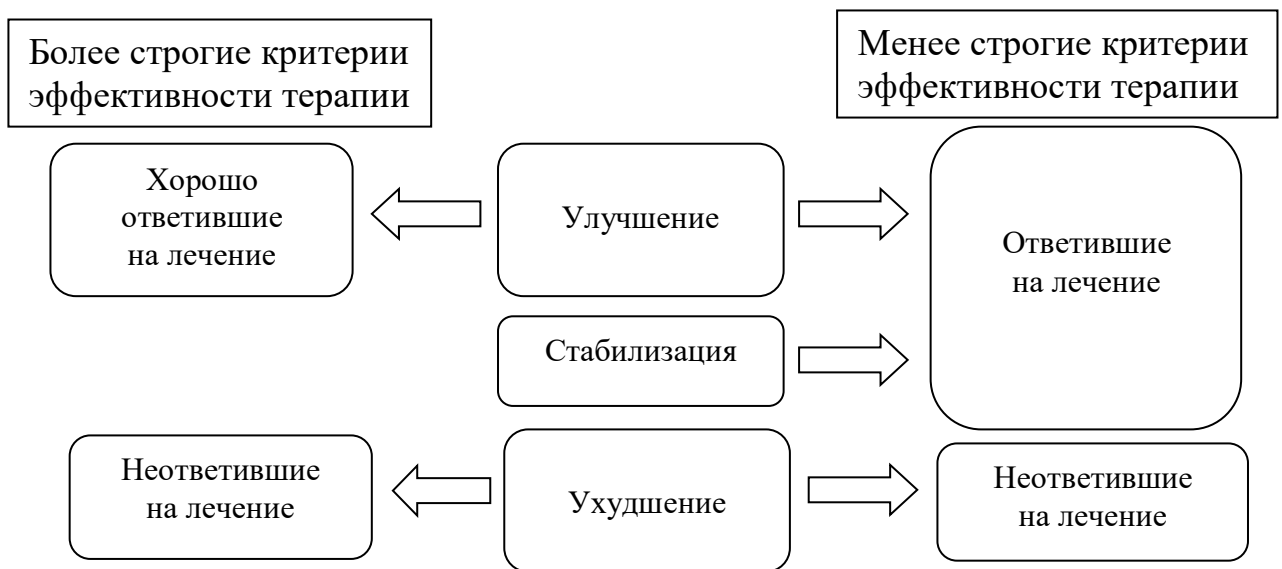
В настоящее время нет четких критериев для оценки эффективности антидементной терапии. В исследованиях применяются различные шкалы, в связи с чем сложно сопоставить данные этих исследований. Одни шкалы заполняются клиницистами, большинство из них оценивают когнитивные функции. Но динамика когнитивного статуса не всегда эквивалентна функциональным изменениям. Шкалы, оценивающие функциональную активность, заполняются со слов пациента, либо ухаживающими лицами. В плане оценки эффективности терапии функциональная активность более важна, чем выполнение когнитивных тестов. Однако шкалы для оценки функциональной активности более субъективны, на их результаты существенное влияние оказывает настрой пациента, либо ухаживающего лица.

Даже в случае использования в качестве критерия оценки эффективности терапии шкалы MMSE нет единого мнения, как интерпретировать результаты. В одних исследованиях к ответившим на лечение относятся пациенты, у которых

снижение по шкале MMSE не превышает 1 балла, в других не снижается, в третьих – если есть улучшение хотя бы на 1 балл, в четвертых – если есть улучшение на 2 балла и более.

В нашем исследовании мы классифицировали пациентов в зависимости от ответа на лечение ингибиторами холинэстеразы двумя способами (Схема 2.2). Хорошим ответом на лечение считалось увеличение балла по шкале MMSE на 2 и более. К ответившим на лечение были отнесены пациенты с улучшением и стабилизацией. И наконец, при уменьшении балла по шкале MMSE на 2 и более пациент считался неответившим на лечение.

Схема 2.2 Разделение пациентов на группы в зависимости от эффективности антидементной терапии.





## 2.2.2 Лабораторные методы исследования

Всем включенным в исследование пациентам был проведен забор крови для определения полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1*. Для забора крови проводилась пункция локтевой вены. Биологический материал (цельная кровь) транспортировался в лабораторию в течение 30 минут после взятия пробы и подвергался замораживанию для хранения при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Выделение ДНК проводилось сорбентным методом с помощью реактивов ЗАО «Синтол» (Москва, Россия). Количество и качество выделенной ДНК тестировалось на пригодность для последующего анализа с помощью спектрофотометра для микрообъемов.

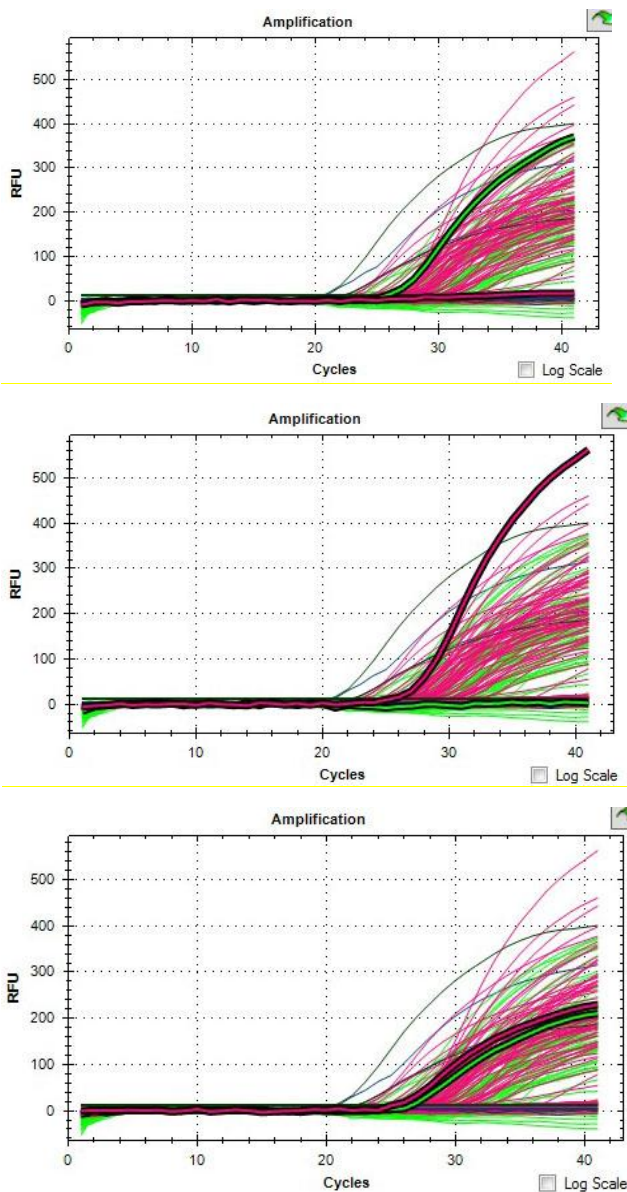
Определение однонуклеотидного генетического полиморфизма (SNP - Single-Nucleotide Polymorphism) генов *CYP2D6* и *MDR1* проводилось методом ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторах «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США) с использованием наборов "SNP- Скрин" ЗАО «Синтол» (Россия).

Были использованы по два аллель-специфичных зонда для каждого полиморфизма, содержащие флуорофоры FAM и HEX. Методика позволяет детектировать одновременно оба аллеля гена на двух каналах флюоресценции и сделать однозначное заключение о присутствии каждого из аллелей в исследуемом образце крови (График 2.1).

Фланкирующая последовательность для определения полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* – cgcacatctcccacccccca(g>a)gacgccccttctgccc.

Фланкирующая последовательность для определения полиморфизма 3435C>T гена *MDR1*– ggtgtcacaggaagagat(t>c)gtgagggcagcaaaagg.

График 2.1 Зависимость интенсивности флуоресценции от количества циклов ПЦР. Зеленым цветом обозначена флуоресценция FAM, красным цветом - флуоресценция HEX. Тонкими линиями на графиках представлена флуоресценция всех образцов ДНК. Жирной линией выделена флуоресценция одного из образцов ДНК. На верхнем графике представлены кривые флуоресценции образца ДНК за счет флуорофора FAM, флуоресценции HEX не выявлено. На среднем графике представлены кривые флуоресценции образца ДНК за счет флуорофора HEX, флуоресценции FAM не выявлено. На нижнем графике представлены кривые флуоресценции одновременно двух флуорофоров – FAM и HEX.



Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6*, исходя из расположения кривых на графике, позволяют дать три типа заключений: нормальная гомозигота с генотипом GG, гетерозигота с генотипом GA, мутантная гомозигота с генотипом AA (Таблица 2.6).

Таблица 2.6. Интерпретация графиков флуоресценции при анализе полиморфизма гена *CYP2D6*.

Верхний график	Аллель 1 (FAM)	Аллель G	Генотип GG
Средний график	Аллель 2 (HEX)	Аллель A	Генотип AA
Нижний график	Гетерозигота (FAM+HEX)	Аллель G + Аллель A	Генотип GA

Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма 3435C>T гена *MDR1*, исходя из расположения кривых на графике, позволяют дать три типа заключений: нормальная гомозигота с генотипом CC, гетерозигота с генотипом CT, мутантная гомозигота с генотипом TT (Таблица 2.7).

Таблица 2.7. Интерпретация графиков флуоресценции при анализе полиморфизма гена *MDR1*.

Верхний график	Аллель 1 (FAM)	Аллель T	Генотип TT
Средний график	Аллель 2 (HEX)	Аллель C	Генотип CC
Нижний график	Гетерозигота (FAM+HEX)	Аллель T + Аллель C	Генотип TC

Относительные частоты аллелей рассчитывались методом генного счета. Равновесие Харди-Вайнберга проверялось для общей группы пациентов, для пациентов, у которых удалось оценить динамику когнитивных функций на фоне приема ингибитора холинэстеразы, и отдельно в подгруппах ответивших и неответивших на лечение. Закон Харди-Вайнберга позволяет рассчитать допустимые частоты генотипов, зная частоты отдельных аллелей. Например, если

частота аллеля G - p, а частота альтернативного аллеля A -  $q=1-p$ , то частота генотипа GG должна составлять  $p^2$ , частота генотипа GA -  $2pq$ , частота генотипа AA -  $q^2$ .

### 2.2.3 Общие принципы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ SPSS Statistics версия 17.0, табличного редактора «Microsoft Excel 2010».

Для непрерывных переменных нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро-Уилка (при количестве наблюдений менее 60) и одновыборочного теста Колмогорова-Смирнова (при количестве наблюдений не менее 60). Различия между несвязанными группами (ответившие и неответившие на лечение, пациенты с различными нозологиями; пациенты, получавшие различную терапию) проверялись с помощью критерия Манна-Уитни (для двух групп) или Краскела-Уоллиса (для трех групп), между связанными группами (показатели нейропсихологического тестирования в динамике) - с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона.

Для бинарных признаков проводился анализ таблиц 2x2. Различия между двумя группами оценивались с помощью критерия хи-квадрат (при значениях в ячейках таблицы не менее 10) и двустороннего точного критерия Фишера (при значениях в ячейках таблицы менее 10).

Бинарный логистический регрессионный анализ использовался для проверки возможной взаимосвязи между ответом на лечение и 1) генотипом *CYP2D6*, включая влияние таких сопутствующих факторов, как возраст, пол, балл по шкале MMSE в начале исследования; 2) генотипом *MDR1*, включая влияние таких сопутствующих факторов, как возраст, пол, балл по шкале MMSE в начале исследования.

При проведении корреляционного анализа применялся критерий Спирмена.

Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты нейропсихологического тестирования

Динамика когнитивных функций была оценена у 62 пациентов: у 25 пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), 25 пациентов с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), 12 пациентов с болезнью Паркинсона с деменцией (БПД). Это пациенты, которые пришли на повторный прием и в течение всего интервала между осмотрами принимали препарат ингибитора холинэстеразы (ИХЭ).

Результаты тестирования пациентов по шкале MMSE представлены в Таблице 3.1. В среднем балл по шкале MMSE оставался стабильным. Однако часть пациентов ответили на лечение хорошо, у другой части когнитивные нарушения росли несмотря на проводимое лечение.

Таблица 3.1. Результаты тестирования пациентов 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.

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 (Таблица 3.2).

Таблица 3.2. 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 3-КТ представлены в Таблице 3.3. В общей группе пациентов динамики на фоне проведения лечения выявлено не было, что также связано с разнородностью ответа на лечение. При анализе динамики показателей в подгруппах в зависимости от нозологии и получаемого лечения отличий от динамики в общей группе выявлено не было.

Таблица 3.3 Результаты тестирования пациентов с помощью тестов шкалы 3-КТ.

Группы пациентов	Подшкалы теста 3-КТ	Тест 3-КТ до лечения	Тест 3-КТ на фоне лечения
Все пациенты (n=62)	Запоминание картинок	12/3/9/2	12/3/9/2
	Тест рисования часов	7 (4, 8)*	7 (3, 9)
	Фонетическая речевая активность	7 (4, 10)	6 (3, 10)
	Семантическая речевая активность	9 (5, 14)	9 (5, 14)
Галантамин (n=20)	Запоминание картинок	12/3/8/2	12/4/9/2
	Тест рисования часов	8,0 (5,0 9,0)	8,0 (5,5 9,0)
	Фонетическая речевая активность	7,0 (5,5 11,0)	7,0 (4,0 12,0)
	Семантическая речевая активность	7,0 (4,5 13,0)	9,0 (3,5 15,0)
Донепезил (n=42)	Запоминание картинок	12/4/10/2	12/3/9/2
	Тест рисования часов	6,0 (2,25 8,0)	6,0 (2,0 9,0)
	Фонетическая речевая активность	7,0 (4,0 10,0)	5,0 (3,0 9,0)
	Семантическая речевая активность	9,0 (5,0 14,0)	9,0 (4,5 13,0)
БА (n=25)	Запоминание картинок	11/1/8/5	11/1/7/5
	Тест рисования часов	7,0 (2,0 8,5)	6,0 (1,0 9,0)
	Фонетическая речевая активность	5,5 (2,25 10,0)	4,0 (1,0 10,0)
	Семантическая речевая активность	6,0 (4,0 11,75)	6,0 (2,0 13,0)
ДТЛ (n=25)	Запоминание картинок	12/5/10/0	12/5/10/1
	Тест рисования часов	6,0 (4,0 8,5)	7,0 (3,0 9,0)

	Фонетическая речевая активность	7,0 (5,5 8,0)	6,0 (4,5 9,0)
	Семантическая речевая активность	8,0 (6,0 12,0)	8,0 (5,5, 15,0)
БПД (n=12)	Запоминание картинок	12/5/11/0	12/5/10/1
	Тест рисования часов	6,5 (4,5 8,75)	6,5 (3,5 8,75)
	Фонетическая речевая активность	10,0 (2,0 14,0)	7,0 (4,0 13,0)
	Семантическая речевая активность	13,0 (9,0 18,0)	12,0 (10,0 21,0)

\*Результаты представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты тестирования по шкале ACE-R и ее подшкалам представлены в Таблице 3.4. 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 3.4. 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 внимание (max 18)	11 (7, 13)	10 (6, 13)
	Память (max 26)	6 (3 12)	5 (1 14)
	Реч. активность (max 14)	4 (2, 9)	4 (0, 8)
	Речь (max 26) $p = 0,001$	21 (16, 24)	18 (10, 22)

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

\*Результаты представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты тестирования по шкале IQCODE представлены в Таблице 3.5. 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 3.5. 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 ( $p = 0,155$ ).

### **3.2 Результаты генетического исследования**

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 A выявлено не было. Таким образом, частота аллеля дикого типа G составила 85,4%, частота мутантного аллеля A – 14,6%. При найденных частотах аллелей согласно закону Харди-Вайнберга расчетная частота генотипа AA составляет 2,1%, генотипа GG 72,9%, частота гетерозигот GA – 25,0% (Таблица 3.6). Не было выявлено различий между полученными и ожидаемыми по закону Харди-Вайнберга частотами этих генотипов ( $\chi^2=3,1$ ,  $p<0,05$ ). Полученные частоты встречаемости аллелей у пациентов с деменцией соответствуют данным популяционных исследований - частота встречаемости аллеля A у русских по данным различных авторов составляет 12-17% [14], [16], [17], [18], [20]. Данный аллель практически не встречается в монголоидной популяции и редко встречается у африканцев (3-12%) [24], [25]. А вот у европейцев он встречается чаще, чем у русских, распространенность аллеля A у европейцев достигает 20-25% [21-23]. Надо отметить, что в Восточной Сибири распространенность аллеля A у русских ниже, нежели у жителей западной части России, что отражает вклад монголоидной и европеоидной рас.

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 дикого типа C составила 42,5%, частота мутантного аллеля T – 57,5%. При найденных частотах аллелей согласно закону Харди-Вайнберга расчетная частота генотипа TT составляет 33,1%, генотипа CC 18,1%, частота гетерозигот TC – 48,8% (Таблица 3.6). Не было выявлено различий между полученными и ожидаемыми по закону Харди-Вайнберга частотами этих генотипов ( $\chi^2=2,4$ ,  $p<0,05$ ). Полученные

частоты встречаемости аллелей у пациентов с деменцией соответствуют данным популяционных исследований: частота встречаемости аллеля Т у русских составляет 54,3-55,31% [15], [19], [20]. По данным литературы, распространенность аллеля Т низка у африканцев и афроамериканцев. Распространенность аллеля Т у китайцев и японцев немного меньше 50%, а у европейцев и русских – немного больше 50% [26], [27], [28], [61].

Таблица 3.6. Распределение пациентов в зависимости от генотипа и ожидаемые частоты распределения по закону Харди-Вайнберга.

Генотип		Полученные результаты	Ожидаемое распределение
<i>CYP2D6</i>	GA	29,2% (n=31)	25,0%
	GG	70,8% (n=75)	72,9%
	AA	0	2,1%
<i>MDR1</i>	CC	21,7% (n=23)	18,1%
	TC	41,5% (n=44)	48,8%
	TT	36,8% (n=39)	33,1%

### **3.3 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.

Проблема плохой приверженности лечению особенно актуальна для пациентов с деменцией. Несоблюдение рекомендаций может быть обусловлено состоянием пациента (выраженностью когнитивных и аффективных нарушений, неадекватными ожиданиями), взаимоотношениями между врачом и пациентом (неприятие пациентом диагноза, недоверие назначениям, отсутствие динамического наблюдения), а также другими, в том числе экономическими, причинами [50].

По сравнению с данными литературы, в нашем исследовании отмечена достаточно хорошая приверженность пациентов лечению. Так по данным литературного обзора 2017 года, соблюдают рекомендации по приему ингибиторов холинэстеразы лишь 17-42% пациентов с болезнью Альцгеймера. Несоблюдение рекомендаций было ассоциировано с большим количеством госпитализаций и большей смертностью [78].

Данные о приверженности противопаркинсонической терапии пациентов с болезнью Паркинсона противоречивы, процент приверженных больных составляет по данным различных исследований 11-88% и зависит в том числе и от метода оценки комплаентности. Показано, что по мере прогрессирования заболевания приверженность лечению в отношении противопаркинсонических препаратов улучшается [29]. Однако необходимость многократного приема лекарств в течение суток, отсутствие очевидного эффекта от каждой принятой таблетки ИХЭ, высокая стоимость лечения часто не позволяют добавить препарат ИХЭ к уже существующей схеме лечения пациента с болезнью Паркинсона.

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 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 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. По данным Кохрейновского обзора 2018 г. из-за развития побочных эффектов при проведении клинических исследований выбывает 8% пациентов, получающих донепезил в дозе 5 мг в сутки и 17% пациентов, получающих донепезил в дозе 10 мг в сутки [62]. Таким образом, 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.



Прием галантамина был рекомендован 33 пациентам. Прислушались к рекомендации 71,7% пациентов (n=24). Только 1 пациент отказался от приема галантамина в связи с развившимися побочными эффектами (4,2% от 24 пациента). Еще 1 пациент отказался от повышения дозы препарата. В обоих случаях отмечалось развитие брадикардии.

Прием донепезила был рекомендован 73 пациентам. Начали прием препарата 57,5% пациентов (n=42 пациента). Прекратили прием препарата в связи с развитием побочных эффектов 8 пациентов (19,0% от 42 пациентов). 1 пациент отказался от повышения дозы препарата. Отмечены такие побочные эффекты, как брадикардия (n=4), повышение артериального давления (n=2), агрессивное поведение (n=2) и усиление тремора (n=1).

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).

В рандомизированном исследовании, сравнивающем приверженность лечению и частоту развития побочных эффектов при применении трех ингибиторов холинэстеразы, получены следующие данные: спустя три месяца после назначения препарата продолжают прием галантамина 47% пациентов, прием ривастигмина – 41% пациентов, прием донепезила – 61% пациентов. При этом основными причинами прекращения лечения служат побочные эффекты (73%) и высокая стоимость лечения (25%) [68]. В нашем исследовании отмечена большая приверженность лечению при назначении галантамина и сопоставимая приверженность лечению донепезилом. Частота развития побочных эффектов в нашем исследовании существенно ниже, что возможно является результатом соблюдения ряда правил (медленная титрация дозы, прием препарата в вечернее время, либо после еды, контроль ЧСС, динамическое наблюдение пациентов).

В настоящее время врачи часто избегают назначения ИХЭ при наличии показаний к их применению из-за переоценки риска развития побочных эффектов. В связи с безопасностью применения ИХЭ, они должны чаще и более широко применяться в неврологической и психиатрической практике.

### **3.4 Оценка эффективности терапии ИХЭ**

На основании оценки динамики когнитивных функций все пациенты были разделены на три подгруппы: с ухудшением, стабилизацией и улучшением когнитивного статуса.

При снижении показателя по шкале MMSE на 2 балла и более пациент считался ухудшившимся и относился к неответившим на лечение (17 пациентов, 27,4%). Изменение балла по шкале ACE-R у этих пациентов находилось в диапазоне от -22 до 2, медиана -6 (-10 0) (максимальный показатель по шкале - 100 баллов). Изменение балла по шкале ACE-R коррелировало с изменением балла по шкале MMSE (коэффициент корреляции Кендалла  $r=0,404$ ,  $p=0,036$ ). Наличие отрицательной динамики по обеим шкалам может служить надежным признаком когнитивного снижения. Балл по шкале IQCODE у этих 17 пациентов составил от 78 до 115 (78 баллов свидетельствуют об отсутствии динамики, 79 баллов и более свидетельствуют об отрицательной динамике, максимальный балл 130), т.е. у всех пациентов соответствует отсутствию функционального улучшения по мнению родственников или ухаживающих лиц. Медиана динамики показателя -8 (-13, -2), что свидетельствует о значительном функциональном ухудшении у большинства пациентов. Балл по шкале IQCODE не коррелировал с показателем по шкале MMSE. Отсутствие корреляции связано, по-видимому, с субъективностью оценки выраженности динамики родственниками. Балл по шкале IQCODE можно использовать для выявления положительной или отрицательной динамики у конкретного пациента, но он неприменим для сравнения динамики двух различных пациентов. Таким образом, данные по шкалам ACE-R и IQCODE у этих 17 пациентов принципиально не противоречили показателю по шкале MMSE и

позволили сделать однозначное заключение об отсутствии эффекта от проводимой антидементной терапии. Пациентам было рекомендовано заменить принимаемый ИХЭ другим препаратом из этой группы, либо мемантином.

При повышении балла по шкале MMSE на 2 и более пациент считался улучшившимся и хорошо ответившим на лечение (16 пациентов, 25,8%). Изменение балла по шкале ACE-R у этих пациентов находилось в диапазоне от -11 до 11 баллов, медиана 1 (0 2,75) (максимальный показатель по шкале - 100 баллов), что можно расценить как стабилизацию когнитивного статуса. По шкале IQCODE эти пациенты набрали от 58 до 122 баллов, медиана динамики показателя -7 (-14, 1), Выявленное ухудшение по данной шкале у многих пациентов, по-видимому, не соответствует действительности, так как противоречит данным динамики по шкалам MMSE и ACE-R. Шкала IQCODE заполняется родственниками пациента или ухаживающими лицами. Отсутствие функционального улучшения, сохраняющийся выраженный дефект на фоне терапии может создавать у родственников ощущение ухудшения состояния. Таким образом, данные по шкале ACE-R у этих 16 пациентов также не противоречили показателю по шкале MMSE и позволили сделать однозначное заключение о стабилизации, либо даже улучшении когнитивного статуса этих пациентов на фоне проводимой антидементной терапии. Пациентам было рекомендовано продолжить назначенное лечение.

У пациентов с изменением балла по шкале MMSE не более, чем на 1 (29 пациентов, 46,8%), не было выявлено существенной отрицательной динамики и по шкале ACE-R – от -10 до +7, медиана 0 (-3 3). Показатель IQCODE – от 76 до 90, медиана динамики показателя 2 (0 3,25). Таким образом, данные нейропсихологического тестирования позволили сделать заключение о стабилизации этих пациентов. При проведении клинических исследований нет однозначного мнения, как расценивать эту группу пациентов. С одной стороны, в клинической практике их обычно относят к ответившим на лечение. Отсутствие выраженной отрицательной динамики считается достаточным основанием для продолжения начатой терапии. С другой стороны, эта группа пациентов требует более частого динамического наблюдения по сравнению с пациентами, хорошо

ответившими на лечение. Эффект стабилизации когнитивных функций может быть не таким стойким, как улучшение, и в последующем может потребоваться смена антидементного препарата.

Полученные нами данные динамики показателей когнитивных функций на фоне антидементной терапии сопоставимы с данными литературы. Так четкая положительная динамика (например, повышение по шкале MMSE на 2 балла и более) на фоне приема ИХЭ отмечается примерно в четверти случаев [116].

Распределение пациентов с различными нозологиями в зависимости от ответа на лечение представлено на Диаграмме 3.1. 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 3.1. Распределение пациентов с различными нозологиями в зависимости от ответа на лечение.

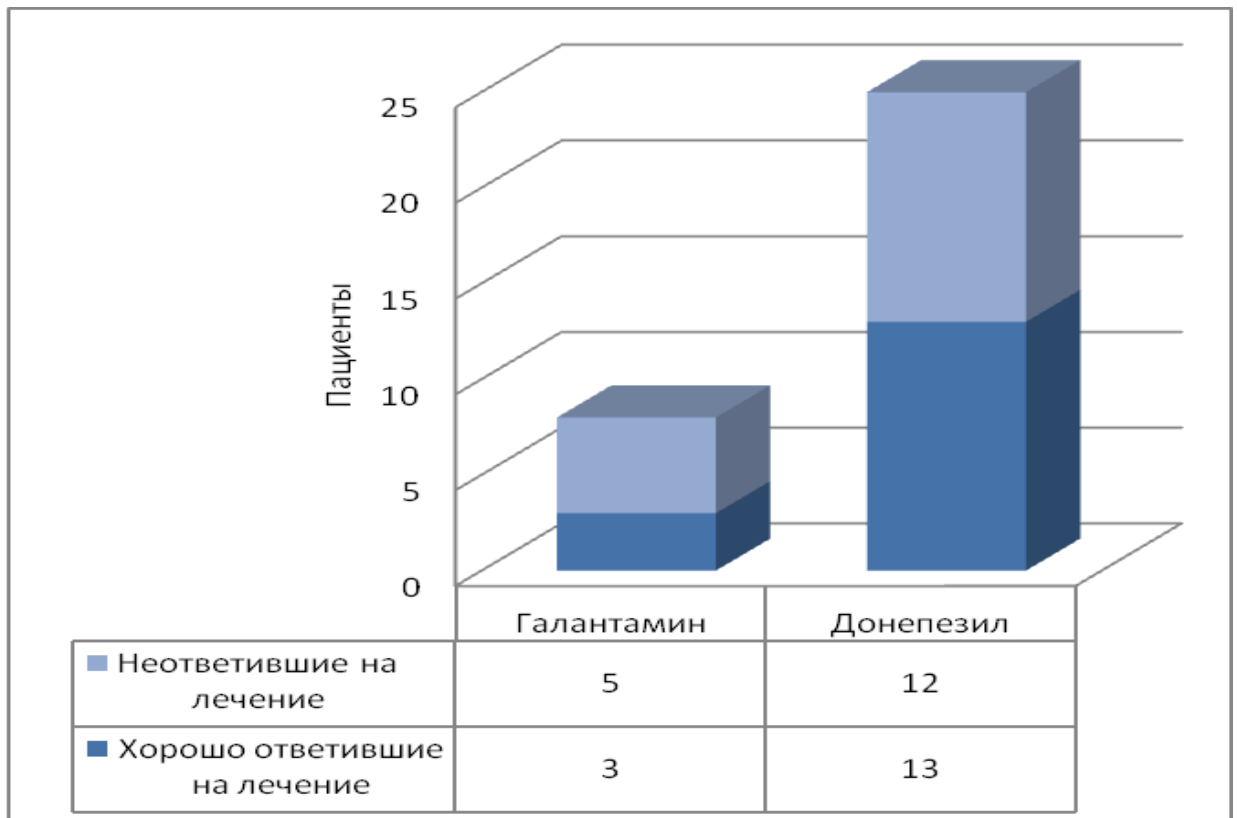


В нашем исследовании мы классифицировали пациентов в зависимости от ответа на лечение двумя способами (Схема 2.2).

Если применить более строгие критерии, то улучшившихся пациентов (увеличение балла по шкале MMSE на 2 и более) мы классифицировали как хорошо ответивших на лечение (16 пациентов, 25,8%), ухудшившихся пациентов (уменьшение балла по шкале MMSE на 2 и более) – как неответивших на лечение (17 пациентов, 27,4%). Пациентов со стабилизацией когнитивных функций мы исключили из анализа как требующих дальнейшего наблюдения для оценки у них эффективности проводимой терапии.

Распределение пациентов на хорошо ответивших и неответивших на лечение в зависимости от препарата (галантамин, донепезил) представлено на Диаграмме 3.2. 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).

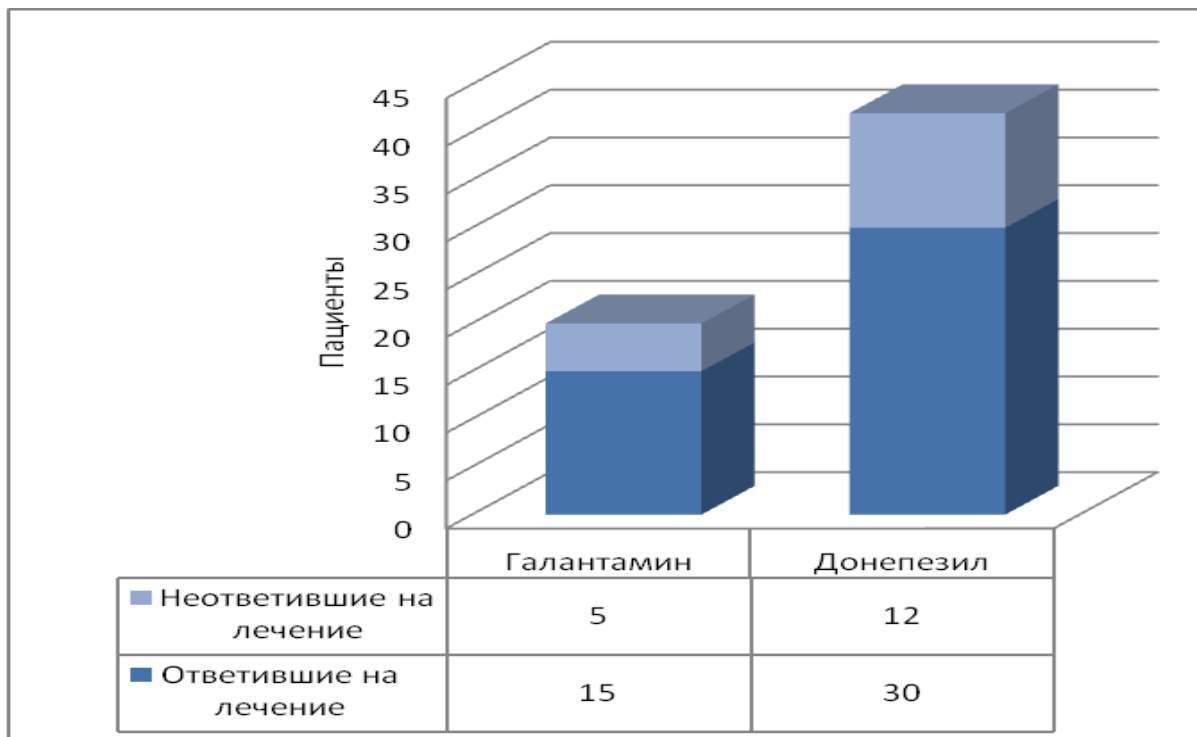
Диаграмма 3.2. Эффективность галантамина и донепезила (более строгие критерии эффективности).



В клинической практике ответом на применение антидементного препарата принято считать отсутствие ухудшения, в этом случае рекомендуется продолжить начатое лечение. Если стабилизацию когнитивного статуса расценить как ответ на лечение, пусть даже временный, то мы выделили группу пациентов, ответивших на лечение (улучшившиеся + стабильные пациенты) (45 пациентов, 72,6%) и неответивших на лечение (17 пациентов, 27,4%) (менее строгие критерии эффективности).

Сравнение эффективности галантамина и донепезила с применением менее строгих критериев представлено на Диаграмме 3.3. 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  $p>0,05$ ).

Диаграмма 3.3. Эффективность галантамина и донепезила (менее строгие критерии эффективности).



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.

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

Согласно первой классификации хорошо ответили на лечение 16 пациентов (25,8%). Не ответили на лечение 17 пациентов (27,4%). Характеристики этих групп пациентов представлены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7. Характеристики пациентов в общей группе и в подгруппах хорошо ответивших и неответивших на лечение.

	Все включенные в исследование, n=106	Пациенты, у которых удалось оценить динамику когнитивных функций, n=62	Хорошо ответившие на лечение, n=16	Неответившие на лечение, n=17
Возраст, лет	75,8±6,7	75,4±7,0	76,1±5,3	74,0±10,0
Мужчины	43 (40,6 %)	19 (30,6%)	5 (31,3%)	8 (47,1%)
Женщины	63 (59,4%)	43 (69,4%)	11 (68,7%)	9 (52,9%)
Исходный балл по шкале MMSE	24,0 (18,0 26,0)	23,0 (17,75 25,0)	22,5 (16,5 24,75)	18,0 (12,5 24,0)
Интервал между осмотрами, месяцы	-	7,5 (5,0 11,0)	8,0 (6,0 10,0)	7,0 (5,0 9,5)
Нозологии (БА/ДТЛ/БПД)	31/44/31	25/25/12	5/8/3	12/3/2



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). В группе неответивших на лечение большая доля пациентов с БА, что может быть связано с более низким начальным баллом по шкале MMSE и большей чувствительностью шкалы MMSE к мнестическим нарушениям.

Данные генетического тестирования представлены в Таблице 3.8. В группах хорошо ответивших и неответивших на лечение равновесие Харди-Вайнберга соблюдается для обоих генов. При сравнении генотипов пациентов, хорошо ответивших и неответивших на лечение, статистически значимых различий между группами выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии прогностической значимости исследуемых полиморфизмов в отношении эффективности лечения.

Таблица 3.8. 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
<i>CYP 2D6</i>	GA	7 (43,8%)	9(52,9%)	0,732	0,691	0,175-2,726
	GG	9 (56,2%)	8 (47,1%)			
<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

При одновременном учете полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1* выявлены все сочетания генотипов (Таблица 3.9). В связи с малым количеством наблюдений нет возможности сравнить распространенность каждого сочетания генотипов среди хорошо ответивших и неответивших на лечение. Однако присутствие всех сочетаний генотипов среди хорошо ответивших и неответивших на лечение даже

при таком малом количестве пациентов свидетельствует об отсутствии клинической значимости генетического исследования для прогнозирования эффективности лечения.

Таблица 3.9. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам с учетом двух генов.

<i>CYP 2D6</i>	<i>MDR1</i>	Все 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

Данные о генотипах пациентов, получавших лечение галантамином, представлены в Таблице 3.10. Данные о генотипах пациентов, получавших лечение донепезилом, представлены в Таблице 3.11. Клинически и статистически значимых различий в генотипе хорошо ответивших и неответивших на лечение также не выявлено.

Таблица 3.10. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение галантамином пациентов по генотипам.

Генотип		Хорошо ответившие на лечение n=3	Неответившие на лечение n=5
<i>CYP2D6</i>	GA	0	3
	GG	3	2
<i>MDR1</i>	TC	2	1
	CC	0	1
	TT	1	3

Таблица 3.11. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение донепезилом пациентов по генотипам.

Генотип		Хорошо ответившие на лечение n=13	Неответившие на лечение n=12
<i>CYP2D6</i>	GA	7	6
	GG	6	6
<i>MDR1</i>	TC	5	6
	CC	3	2
	TT	5	4

### **3.6 Сопоставление динамики когнитивных функций и генетического исследования у пациентов, ответивших и неответивших на лечение (менее строгие критерии эффективности)**

Согласно второй классификации ответили на лечение 36 пациентов (70,6%). Не ответили на лечение 15 пациентов (29,4%). Характеристики пациентов суммированы в Таблице 3.12.

Таблица 3.12. Характеристики пациентов в общей группе и в подгруппах ответивших и неответивших на лечение.

	Все включенные в исследование, n=96	Пациенты, у которых удалось оценить динамику когнитивных функций, n=51	Ответившие на лечение, n=36	Неответившие на лечение, n=15
Возраст, лет	75,5±6,7 (58-86)	74,9±7,2 (58-86)	75,3±5,9 (62-85)	73,8±10,0 (58-86)
Мужчины	41 (42,7 %)	16 (31,4%)	10 (27,8%)	6 (40,0%)
Женщины	55 (57,3%)	35 (68,6%)	26 (72,2%)	9 (60,0%)
Исходный балл по шкале MMSE	24,0 (16,75 27,0)	23,0 (16,3 26,0)	<b>24,5*</b> <b>(20,0 27,0)</b>	<b>19,5*</b> <b>(13,75 24,5)</b>

Интервал между осмотрами, месяцы	-	8,1±4,5 (3-18)	8,0±3,9 (2-15)	8,4±5,9 (3-18)
Нозологии, БА/ДТЛ+БПД	30/38/28	25/19+7	15/16+5	10/3+2

Группы пациентов, ответивших и неответивших на лечение, сопоставимы по полу (OR=0,577, CI 95% 0,163-2,043) и возрасту (p=0,966), интервал между осмотрами не отличается (p=0,767). В группе неответивших на лечение выявлен более низкий исходный балл по шкале MMSE (p=0,045) и по шкале ACE-R (p=0,042). Различий в эффективности ИХЭ у пациентов с БА, ДТЛ и БПД выявлено не было (OR=0,357, CI 95% 0,101-1,261, F=0,132).

Данные генетического тестирования представлены в Таблице 3.13. 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. При анализе полиморфизма гена *CYP2D6*, доля пациентов с генотипом GG была больше в группе ответивших на лечение, что возможно связано с большей распространенностью этого генотипа. Одновременный учет полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1* также не выявил взаимосвязи генотипа с ответом на лечение (Таблица 3.14).

Таблица 3.13. Распределение ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам.

Генотип		Ответившие на лечение n=36 (70,6%)	Неответившие на лечение n=15 (29,4%)	p	OR	95% CI
<i>CYP2D6</i>	GA	12 (33,3%)	7 (46,7%)	0,526	0,571	(0,167–1,952)
	GG	24 (66,7%)	8 (53,3%)			
<i>MDR1</i>	TC	14 (38,9%)	7 (46,6%)	Группа сравнения		
	CC	11 (30,6%)	4 (26,7%)	0,729	0,727	(0,169 - 3,133)
	TT	11 (30,6%)	4 (26,7%)	0,729	0,727	(0,169 - 3,133)

Таблица 3.14. Распределение ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам с учетом двух генов.

<i>CYP2D6</i>	<i>MDR1</i>	Все включенные в исследование n=96	Пациенты, у которых удалось оценить эффект ИХЭ (n=51)	Ответившие на лечение, n=36 (70,6%)	Не ответившие на лечение, n=15 (29,4%)
GG	CC	14	12	9	3
GG	TC	26	11	8	4
GG	TT	26	9	7	1
GA	TC	16	10	6	3
GA	CC	5	3	2	1
GA	TT	9	6	4	3

Был проведен логистический регрессионный анализ влияния на эффективность антидементной терапии возраста, пола, исходного балла по шкале MMSE и полиморфизма генов *CYP2D6* (Таблица 3.15) и *MDR1* (Таблица 3.16). Регрессионный анализ проведен отдельно для каждого полиморфизма в связи с небольшим количеством наблюдений.

Таблица 3.15. Коэффициенты в уравнении регрессии и уровень их значимости в случае включения в уравнение полиморфизма гена *CYP2D6*.

	B	p
<i>CYP2D6 (GA)</i>	-0,861	0,283
Возраст	0,18	0,736
Пол (жен)	1,154	0,178
Исходный балл по шкале MMSE	0,161	<b>0,022*</b>

Таблица 3.16 Коэффициенты в уравнении регрессии и уровень их значимости в случае включения в уравнение полиморфизма гена *MDR1*.

	B	p
<i>MDR1 (CC)</i>	0,204	0,651
<i>MDR1 (TC)</i>	0,714	0,398
Возраст	0,255	0,614
Пол (жен)	0,657	0,418
Исходный балл по шкале MMSE	5,041	<b>0,025*</b>

Как уже было отмечено выше, прогностическая значимость для оценки эффективности лечения высока только у исходного 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.

Данные о генотипах пациентов, получавших лечение галантамином, представлены в Таблице 3.17. Данные о генотипах пациентов, получавших лечение донепезилом, представлены в Таблице 3.18.

Таблица 3.17. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение галантамином пациентов по генотипам.

Генотип		Ответившие на лечение n=17	Неответившие на лечение n=5
<i>CYP2D6</i>	GA	4	2
	GG	13	3
<i>MDR1</i>	TC	6	2
	CC	5	1
	TT	6	2

Таблица 3.18. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение донепезилом пациентов по генотипам.

Генотип		Ответившие на лечение n=19	Неответившие на лечение n=10
<i>CYP2D6</i>	GA	8	5
	GG	11	5
<i>MDR1</i>	TC	8	5
	CC	6	3
	TT	5	2

При проведении корреляционного анализа мы разделили пациентов в зависимости от ответа на лечение также двумя способами. В первом случае мы выделили ответивших и неответивших на лечение. Во втором случае – улучшившихся, стабильных и ухудшившихся пациентов. Была выявлена умеренная



корреляция генотипа GA по полиморфному маркеру 1846 G>A гена *CYP2D6* с плохим ответом на лечение в группе более молодых пациентов (Таблица 3.19). Выявленная корреляция отражает больший вклад генетических факторов в ответ на лечение у молодых пациентов. По-видимому, с возрастом появляются другие факторы, которые определяют эффективность лечения у пожилых людей.

Таблица 3.19. Корреляция генотипа GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* с ответом на лечение ИХЭ в различных возрастных подгруппах.

Группа пациентов	Коэффициент корреляции Спирмена и уровень значимости при разделении пациентов на ответивших и неответивших на лечение	Коэффициент корреляции и уровень значимости при разделении пациентов на улучшившихся, стабильных и ухудшившихся
58-69 лет n=11	<b>r=0,671</b> <b>p=0,024</b>	<b>r=0,622</b> <b>p=0,041</b>
70-86 лет n=46	r=0,058 p=0,703	r=0,158 p=0,293
58-76 лет n=28	<b>r=0,440</b> <b>p=0,022</b>	<b>r=0,359</b> <b>p=0,05</b>
77-86 лет n=29	r=0,064 p=0,743	r=0,308 p=0,104

Также был проведен анализ корреляции ответа на лечение ИХЭ с генотипом пациентов в зависимости от профиля когнитивных нарушений. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты с индексом Ала более 5, то есть с амнестическим профилем когнитивных нарушений. Во вторую группу – пациенты с индексом Ала не более 5, что соответствует дизрегуляторному профилю когнитивных нарушений. В группе пациентов с амнестическим профилем

когнитивных нарушений была выявлена ассоциация генотипа GA с плохим ответом на лечение (Таблица 3.20).

Таблица 3.20. Корреляция генотипа GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* с ответом на лечение ИХЭ у пациентов с различным профилем когнитивных нарушений.

Группа пациентов	Коэффициент корреляции Спирмена и уровень значимости при разделении пациентов на ответивших и неответивших на лечение	Коэффициент корреляции и уровень значимости при разделении пациентов на улучшившихся, стабильных и ухудшившихся
Амнестический профиль (индекс Ала $\geq$ 5) n=25	<b>r=0,554</b> <b>p=0,007</b>	r=0,323 p=0,115
Дизрегуляторный профиль (индекс Ала<5) n=27	r=0,167 p=0,406	r=0,192 p=0,336

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизация лечения деменции является важной задачей современной неврологии. Актуальность проблемы обусловлена большой распространенностью деменции. В связи с тем, что деменция затрагивает в основном лиц пожилого возраста, ожидается рост распространенности деменции из-за увеличения доли пожилых людей. 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.

Согласно холинергической гипотезе, развитие когнитивных нарушений при этих заболеваниях связывают с гибелью холинергических нейронов базального ядра Мейнерта – основного источника холинергической иннервации в центральной нервной системе. Для коррекции когнитивного дефицита применяют препараты из группы ингибиторов холинэстеразы: галантамин, ривастигмин и донепезил. Три представителя ингибиторов холинэстеразы 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 ингибиторов холинэстеразы, 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 метаболизаторами. Вследствии замедления метаболизма ИХЭ можно ожидать более высокой эффективности препаратов, сопряженной с большей частотой развития побочных эффектов.

Впервые проведено исследование взаимосвязи полиморфизма гена *CYP2D6\*4* с клиническим эффектом ИХЭ у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в российской популяции. Показано, что в отличие от данных китайских ученых [16], [17], которые доказали, что определение мажорного в китайской популяции полиморфизма *CYP2D6\*10* позволяет прогнозировать эффективность антидементной терапии, определение наиболее распространенного в российской популяции полиморфизма *CYP2D6\*4* не позволяет предсказать эффективность и безопасность ИХЭ.

Еще один кандидат в предикторы эффективности и безопасности ИХЭ – полиморфизм гена *MDR1*. Этот ген кодирует Р-гликопротеин, участвующий во всасывании препаратов в ЖКТ, выделении их с желчью и почками, а также в проникновении препаратов через гисто-гематические барьеры. Р-гликопротеин обеспечивает удаление его субстратов из ЦНС. К субстратам Р-гликопротеина относятся галантамин и донепезил. При снижении его активности ожидается большая эффективность этих препаратов в связи с замедлением их выведения из ЦНС, которая может быть сопряжена с большим риском развития центральных побочных эффектов.

Впервые проведено исследование взаимосвязи полиморфизма 3435 С>Т гена *MDR1* с клиническим эффектом ингибиторов холинэстеразы у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в российской популяции. В литературе описано одно единственное исследование взаимосвязи полиморфизма гена *MDR1* с клиническим эффектом ИХЭ (Magliulo L., 2011), в котором проводилось определение трех полиморфизмов 1236 С>Т, 2677 G>Т, 3435 С>Т. 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 3435 C>T гена *MDR1* недостаточно для предсказания эффекта антидементной терапии.

Из всех исследованных нами факторов значимое влияние на эффективность лечения оказывают выраженность 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 болезни Альцгеймера, с чем могут быть во многом связаны неудачи в лечении. Когнитивные нарушения при болезни телец Леви и болезни Паркинсона с деменцией диагностируются на более ранней стадии в связи с ранним обращением пациентов по поводу паркинсонизма и повышенной настороженностью врачей в плане выявления когнитивных нарушений у этой группы пациентов.

Вопреки распространенному среди клиницистов мнению, ингибиторы холинэстеразы 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 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 желудочно-кишечного тракта, что возможно связано с постепенной титрацией ИХЭ и рекомендацией принимать препарат в вечернее время или после еды. 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. Для коррекции речевых нарушений необходимо воздействовать на другие, кроме холинергической, медиаторные системы (прежде всего серотонинергическую).

При сравнении эффективности и безопасности галантамина и донепезила полученные данные свидетельствуют о небольшом преимуществе галантамина: он чаще (в 1,8 раза) оказывается эффективным, реже (в 2,1 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 ИХЭ.
3. ИХЭ преимущественно воздействуют на регуляторные, не оказывают действия на операциональные функции, 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 ИХЭ 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 ИХЭ необходимо ориентироваться на динамику регуляторных функций; при этом ухудшение речи на фоне приема ИХЭ не свидетельствует об их неэффективности.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В нашем исследовании не удалось выявить взаимосвязи полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* и полиморфизма 3435 C>T гена *MDR1* с эффективностью и безопасностью терапии ингибиторами холинэстеразы деменции при нейродегенеративных заболеваниях. Возможно, это связано с многообразием полиморфизмов и генов, влияющих на фармакокинетику ингибиторов холинэстеразы.

Например, в метаболизме галантамина и донепезила принимают участие два печеночных цитохрома – *CYP2D6* и *CYP3A4*. Изменение активности одного из них может компенсироваться за счет работы второго цитохрома, то есть для оценки скорости метаболизма необходимо одновременно проводить анализ полиморфизма генов двух цитохромов.

Также большое влияние на активность *CYP2D6* оказывает количество копий гена с неизменной активностью. Анализ полиморфизма гена *CYP2D6* позволяет выявить медленных метаболизаторов и не позволяет выявлять ультрабыстрых метаболизаторов, которым необходимы для эффективного лечения большие дозы препаратов. Одновременный анализ количества копий гена и его полиморфизма позволил бы более четко определить скорость метаболизма ингибиторов холинэстеразы.

Анализ нескольких полиморфизмов в случае изучения обоих генов также мог бы более точно определить активность продуктов генов.

Сложности с оценкой эффективности антидементных препаратов связаны с гетерогенностью деменции при нейродегенеративных заболеваниях и сложностью оценки когнитивных функций. Исключение подшкал, оценивающих речевые нарушения, возможно приведет к более адекватной оценке эффективности антидементной терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АХЭ – ацетилхолинэстераза

БХЭ - бутиртилхолинэстераза

БА – болезнь Альцгеймера

БП – болезнь Паркинсона

БПД – болезнь Паркинсона с деменцией

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИХЭ – ингибитор холинэстеразы

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ТТС – трансдермальная терапевтическая система (пластырь)

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

3-КТ - 3 Когнитивных теста

АСЕ-R - Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (Адденбрукская шкала, модифицированная версия)

CYP2D6 - Cytochrome P450 2D6 (Цитохром P450 2D6)

FDA - Food and Drug Administration (Управление еды и лекарств)

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)

NMDA-рецепторы - N-метил-D-аспартат - рецепторы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аникина М.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Ривастигмин как препарат для базисной терапии деменции // Российский медицинский журнал. – 2011. - №9. - С. 549.
2. Васенина Е.Е., Левин О.С. Приверженность к терапии у больных деменцией // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. - №4. – С. 4-8.
3. Васенина Е.Е., Левин О.С. Дифференциальный подход к диагностике и терапии деменции // Consilium Medicum. – 2016. - №2. – С. 71-74.
4. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. - №6(2). – С. 87-95.
5. Васенина Е.Е., Трусова Н.А., Ганькина О.А., Левин О.С. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. - №2. – С. 10-14.
6. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 319 с.
7. Гришина Д.А. Нейропсихологическая диагностика и лечение пациентов с деменцией // Медицинский совет. - 2018. - №18. – С. 16-22.
8. Гуторова Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3 КТ // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. - №6(2). – С. 35-42.
9. Дамулин И.В. Использование донепезила (Алзепила) в неврологической практике // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. - №1. С. 11-15.

10. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2010. №9. - С. 76–82.
11. Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р. Терапия донепезилом недифференцированной деменции в реальной клинической практике // Медицинский совет. – 2017. - №10. - С. 14-20.
12. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями // Медицинский совет. - 2019. - №6. - С. 27-33.
13. Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю., Ших Е.В. Перспективы использования полиморфизма с3435t гена Р-гликопротеина *abcb1* в персонализированной медицине // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. - №7(4). – С. 212-220.
14. Казаков Р.Е., Игнатъев И.В., Коман И.Э., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера G1846A гена *CYP2D6* в трех этнических группах Чукотского АО // Биомедицина. – 2008. - №1(2). - С. 40-44.
15. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Ведение больных с когнитивными нарушениями // Нервные болезни. – 2015. - №4. С. 18-22.
16. Карпюк В.А., Дудук С.Л., Лелявко И.А., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Изучение эффективности и безопасности Алзепила (донепезила) для лечения болезни Альцгеймера на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. -№3. – С. 27-32.
17. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни // Медицинский совет. – 2017. - №10. – С. 18-24.
18. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских

- Северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. - №15(3). – С. 448-461.
19. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Бассэ Д.А., Лебедева А.В., Бойко А.Н. Лечение деменции альцгеймеровского типа и смешанной деменции: опыт трехлетнего наблюдения // Лечебное дело. - 2011. №4.
  20. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. - М.: Реафарм, 2004.
  21. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. —255 с.
  22. Левин О.С. Принципы долговременной терапии деменции // Русский медицинский журнал. – 2007. - №24. – С. 1772.
  23. Левин О.С., Батукаева Л.А. Смоленцева И.Г. Амосова Н.А. Эффективность и безопасность мемантина при деменции с тельцами Леви // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — №5. — С.37-42.
  24. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №6. – С. 85–91.
  25. Левин О.С., Васенина Е.Е. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Неврология и психиатрия пожилого возраста»). – 2016. – Т. 116. - №:6(2). – С. 3-12.
  26. Левин О.С., Васенина Е.Е., Аникина М.А. Когнитивные и нейропсихиатрические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2012. - Спецвыпуск №2. – С. 22-29
  27. Левин О.С., Васенина Е.Е., Чимагомедова А.Ш., Дудченко Н.Г. Деменция с тельцами Леви // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2018. - №2. – С. 11-21.
  28. Левин О.С., Лавров А.Ю., Ляшенко Е.А., Васенина Е.Е., Трусова Н.А., Датиева В.К., Макотрова Т.А., Пилипенко А.Ю. Валидизация русскоязычной

- версии модифицированной Адденбрукской когнитивной шкалы для диагностики болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 6. – С. 36-39.
29. Левин О.С., Тумгоева А.И., Батукаева Л.А. (2016). Проблема приверженности терапии больных при болезни Паркинсона // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. - №4. – С. 9-13.
30. Левин О.С. Мемантин как препарат для базисной терапии деменции // Нервные болезни. – 2007. - №4. С. 10-17.
31. Левин О.С., Васенина Е.Е. Применение акатинола Мемантина в клинической практике // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. - №1. С. 24-33.
32. Литвиненко И.В. и др. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – Т. 3. – № 19. – С. 43-50.
33. Лобзин С.В., Соколова М.Г., Налькин С.А. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций (обзор литературы) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 53–58.
34. Локшина А.Б. Ведение пациентов с деменцией: холинергический дефицит и его коррекция // Медицинский совет. – 2018. - №12. – С. 30-35.
35. Макотрова Т.А. Роль  $\alpha 7$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112. – № 10. – С. 57-59.
36. Медведева А.В., Косивцова О.В., Махинов К.А. Современная тактика ведения пациентов с деменцией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. - №10(2). – С. 102-108.
37. Мустафина О. Е., Туктарова И. А., Каримов Д. Д., Сомова Р. Ш., Насибуллин Т. Р. Полиморфизм генов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP3A4* в

- популяциях русских, татар и башкир // Генетика. – 2015. - №51(1). – С. 109-119.
38. Насибуллин Т.Р. , Эрдман В.В. , Туктарова И.А. , Мустафина О.Е. Гены «фармакологического ответа»: возрастные особенности полиморфизма у жителей республики Башкортостан // Медицинская генетика. – 2015. - №4. - С. 14-49.
39. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера // Медицинский совет. – 2015. - №5. – С. 28-33.
40. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
41. Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М., Казаков Р.Е., Шуев Г.Н., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 и генов белков-транспортеров среди популяции русских и трех этнических групп Республики Дагестан // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. - №1. С. 32-38.
42. Смирнов В.В., Абдрашитов Р.Х., Егоренков Е.А., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Пермьяков Р.А. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. - №3. – С. 32–35.
43. Старостина В.К., Дегтева С.А. Холинэстераза: методы анализа и диагностическое значение: информационно-методическое пособие. Новосибирск: Вектор-Бест, 2008. - 35 с.
44. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М.: Литех, 2011.
45. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., Колхир С.В., Кукес В.Г. Значение полиморфизма гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-P, для

- индивидуализации фармакотерапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. - №14(1). – С. 1-5.
46. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома Р450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. - №2. – С. 4-11.
47. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // Consilium Medicum. – 2017. - №19(1). – С. 61–69.
48. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов *CYP1A1* и *CYP2D6* в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2018 - №22(2). – С. 205-211.
49. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств // Биомедицина. – 2010. - №4. - С. 24-32.
50. Чубарова С.В., Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Салмина А.Б. Физиологические и клинические аспекты Р-гликопротеина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. - №45. – С. 91-97.
51. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Гришина Е.А., Сналина Н.А., Созаева Ж.А., Ильина Е.С., Грабуздов А.М., Мацнева И.А. Сравнение частоты полиморфизмов генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *SLCO1B1* в этнических группах нанайцев и русских // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. - №2. – С. 12-18.
52. Якушева Е.Н., Черных И.В., Бирюкова А.С. Характеристика гликопротеина-Р как белка транспортера лекарственных веществ // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2011. - №3. – С. 142-148.
53. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 264 с.



54. Adlimoghaddam A., Neuendorff M., Roy B., Albeni B.C. A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease // *CNS Neurosci Ther.* – 2018. – Vol. 24(10). – P. 876-888.
55. Ala T. A., Hughes L. F., Kyrouac G. A., Ghobrial M. W., Elble R. J. The Mini-Mental State exam may help in the differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease // *International journal of geriatric psychiatry.* – 2002. – T. 17. – №. 6. – P. 503-509.
56. Albani D., Martinelli Boneschi F., Biella G., Giacalone G., Lupoli S., Clerici F., Benussi L., Ghidoni R., Galimberti D., Squitti R., Mariani S., Confaloni A., Bruno G., Mariani C., Scarpini E., Binetti G., Magnani G., Franceschi M., Forloni G. Replication study to confirm the role of *CYP2D6* polymorphism rs1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients // *J Alzheimers Dis.* – 2012. – Vol. 30(4). P. 745-9.
57. Albuquerque E.X., Santos M.D., Alkondon M., Pereira E.F.R., Maelicke A. Modulation of receptor activity in the central nervous system — a novel approach to the treatment of Alzheimer's disease // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* – 2001. – Vol. 15(Suppl 1). P. 19–25.
58. Ballesteros J., Güemes I., Ibarra N., Quemada J.I. The effectiveness of donepezil for cognitive rehabilitation after traumatic brain injury: a systematic review // *J Head Trauma Rehabil.* – 2008. - May-Jun Vol. 23(3). P. 171-80.
59. Barnes C.A., Meltzer J., Houston F., Orr G., McGann K., Wenk G.L. Chronic treatment of old rats with donepezil or galantamine: effects on memory, hippocampal plasticity and nicotinic receptors // *Neuroscience.* – 2000. Vol. 99. – P. 17–23.
60. Bartels A.L., Kortekaas R., Bart J., et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: a possible role in progressive neurodegeneration // *Neurobiol Aging.* – 2009. Vol. 30(11). P. 1818-1824.

61. Bickel U., Thomsen T., Weber W, et al. Pharmacokinetics of galantamine in humans and corresponding cholinesterase inhibition // *Clin Pharmacol Ther.* – 1991. Vol. 50. P. 420–428.
62. Birks J.S., Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. - Apr Vol. 10(4). – CD 001191.
63. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. - Jun Vol. 18(6). – CD 001190.
64. Bond M., Rogers G., Peters J., Anderson R., Hoyle M., Miners A., Moxham T., Davis S., Thokala P., Wailoo A., Jeffreys M., Hyde C. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and economic model // *Health Technol Assess.* – 2012. – Vol. 16(21). – P. 1-470.
65. Bradford L.D. *CYP2D6* allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // *Pharmacogenomics.* – 2002. – Vol.3. – P. 229-43.
66. Brodaty H., Corey-Bloom J., Potocnik F.C., Truyen L., Gold M., Damaraju C.R. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2005. - 20(2-3). – P. 120-32.
67. Burn D., Emre M., McKeith I., De Deyn P.P., Aarsland D., Hsu C., Lane R. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease // *Mov Disord.* – 2006. - Nov Vol. 21(11). - P. 1899-907.
68. Cacabelos R., Llovo R., Fraile C., Fernández-Novoa L. Pharmacogenetic aspects of therapy with cholinesterase inhibitors: the role of *CYP2D6* in Alzheimer's disease pharmacogenetics // *Curr Alzheimer Res.* – 2007. – Sep Vol. 4(4). – P. 479-500.
69. Campbell N.L., Perkins A.J., Gao S. et al. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: A Pragmatic Randomized Trial // *J Am Geriatr Soc.* – 2017. – Vol. 65(7). – P. 1497-1504.

70. Chai A.B., Leung G.K.F., Callaghan R., Gelissen I.C. P-glycoprotein: a role in the export of amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease? // FEBS J. – 2020. Vol. 287(4). – P. 612-625.
71. Chianella C., Gragnaniello D., Maisano Delsler P., Visentini M.F., Sette E., Tola M.R., Barbujani G., Fuselli S. *BCHE* and *CYP2D6* genetic variation in Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors // Eur J Clin Pharmacol. – 2011. – Nov Vol. 67(11). – P. 1147-57.
72. Chinta S.J., Pai H.V., Upadhyya S.C., Boyd M.R., Ravindranath V. Constitutive expression and localization of the major drug metabolizing enzyme, cytochrome P4502D in human brain // Brain Res Mol Brain Res. – 2002. - Jun Vol. 30;103(1-2). – P. 49-61.
73. Clarke J.A., Cutler M., Gong I., Schwarz U.I., Freeman D., Dasgupta M. Cytochrome P450 2D6 phenotyping in an elderly population with dementia and response to galantamine in dementia: a pilot study // Am J Geriatr Pharmacother. – 2011. – Aug Vol. 9(4). – P. 224-33.
74. Coin A., Pamio M.V., Alexopoulos C., Granziera S., Groppa F., de Rosa G., Girardi A., Sergi G., Manzato E., Padrini R. Donepezil plasma concentrations, CYP2D6 and CYP3A4 phenotypes, and cognitive outcome in Alzheimer's disease // Eur J Clin Pharmacol. – 2016. – Jun Vol. 72(6). –P. 711-7.
75. Cummins C.L., Wu C.Y., Benet L.Z. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein // Clin Pharmacol Ther. – 2002. – Nov Vol. 72(5). – P. 474-89.
76. Dahl M.L., Johansson I., Palmertz M.P. et al. Analysis of the *CYP2D6* gene in relation to debrisoquin and desipramine hydroxylation in a Swedish population // Clin Pharmacol Ther. – 1992. – Vol. 51. – P. 12-7.
77. Dooley M., Lamb H.M. Donepezil. A review of its use in Alzheimer's disease // Drugs & Aging. - 2000. - Vol. 16. - P. 199-226.
78. Dudas R.B., Berrios G.E., Hodges J.R. The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder // Am J Geriatr Psychiatry. – 2005. – Mar Vol. 13(3). – P. 218-26.

79. El-Saifi N., Moyle W., Jones C., Tuffaha H. Medication Adherence in Older Patients With Dementia: A Systematic Literature Review // *J Pharm Pract.* – 2018. - Vol. 31(3). – P. 322-334.
80. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S., Bullock R., Lilienfeld S., Damaraju C.V. Galantamine is efficacious in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1283–1290.
81. Farlow M.R., Salloway S., Tariot P.N., Yardley J., Moline M.L., Wang Q., Brand-Schieber E., Zou H., Hsu T., Satlin A. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study // *Clin Ther.* – 2010. – Jul Vol. 32(7). – P. 1234-51.
82. Farlow M.R., Small G.W., Quarg P., Krause A. Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2005. – Vol. 20(2-3). – P. 192-7.
83. Feldman H.H., Lane R. Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2007. - Oct Vol. 78(10). – P. 1056-63.
84. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P.R., Rimmer E., Sczufca M. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study // *Lancet.* – 2005. - Dec 17;366(9503). – P. 2112-7.
85. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiatr Res.* – 1975. – Nov Vol. 12(3). – P. 189-98.
86. Forette F., Anand R., Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon) // *Eur J Neurol.* – 1999. - Jul Vol. 6(4). – P. 423-9.

87. Greig N.H., Utsuki T., Yu Q. et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase // *Curr Med Res Opin.* – 2001. – Vol. 17(3). – P. 159–165.
88. Haduch A., Bromek E., Daniel W.A. Role of brain cytochrome P450 (CYP2D) in the metabolism of monoaminergic neurotransmitters // *Pharmacol Rep.* – 2013. – Vol. 65(6). – P. 1519-28.
89. Hanagasi H.A., Tufekcioglu Z., Emre M. Dementia in Parkinson's disease // *J Neurol Sci.* // 2017. - Mar 15;374. – P. 26-31.
90. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P., Morgan L.C., Moore C.G., Jonas D.E. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Clin Interv Aging.* – 2008. – Vol. 3(2). – P. 211-25.
91. Heinrich M., Lee Teoh H. Galanthamine from snowdrop--the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge // *J Ethnopharmacol.* – 2004. – Jun Vol. 92(2-3). – P. 147-62.
92. Herrmann N., Rabheru K., Wang J., Binder C. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2005. – Jun Vol. 13(6). – P. 527-34.
93. Hershey L.A., Coleman-Jackson R. Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies // *Drugs Aging.* – 2019. – Apr Vol. 36(4). – P. 309-319.
94. Ishiwata K., Kawamura K., Yanai K., Hendrikse N.H. In vivo evaluation of P-glycoprotein modulation of 8 PET radioligands used clinically // *J Nucl Med.* – 2007. – Jan Vol. 48(1). – P. 81-7.
95. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis // *Neural Regen Res.* – 2019. – May Vol. 14(5). – P. 805-816.
96. Johannsen P., Salmon E., Hampel H., Xu Y., Richardson S., Qvitzau S., Schindler R.; AWARE Study Group. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease // *CNS Drugs.* – 2006. Vol. 20(4). – P. 311-25.

97. Jorm A.F. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review // *Int Psychogeriatr.* – 2004. – Sep Vol. 16(3). – P. 275-93.
98. Kihara T., Shimohama S., Urushitani M. et al. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors inhibits beta-amyloid toxicity // *Brain Res.* – 1998. – Vol. 792. – P. 331–334.
99. Kishi T., Matsunaga S., Oya K., Nomura I., Ikuta T., Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis // *J Alzheimers Dis.* – 2017. – Vol. 60(2). – P. 401-425.
100. Klein J.C. et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo // *Neurology.* – 2010. – Vol. 74. – № 11. – P. 885-892.
101. Li Y., Hu X., Cai B., Chen J., Bai Y., Tang J., Liao Y., Wang L. Meta-analysis of the effect of *MDR1* C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients // *Transpl Immunol.* – 2012. - Aug Vol. 27(1). – P. 12-8.
102. Lilienfeld S. Galantamine - a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease // *CNS Drug Rev.* – 2002. – Summer Vol. 8(2). – P. 159-76.
103. Lu J., Fu J., Zhong Y., Chen P., Yang Q., Zhao Y., Wan L., Guo C. The roles of apolipoprotein E3 and *CYP2D6* (rs1065852) gene polymorphisms in the predictability of responses to individualized therapy with donepezil in Han Chinese patients with Alzheimer's disease // *Neurosci Lett.* – 2016. - Feb 12;614. – P. 43-8.
104. Lu J, Wang X, Wan L, Fu J, Huo Y, Zhao Y, Guo C. Gene Polymorphisms Affecting the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Donepezil Efficacy // *Front Pharmacol.* – 2020. - Jun Vol. 11:934. – P. 1-10.
105. Magliulo L., Dahl M.L., Lombardi G., Fallarini S., Villa L.M., Biolcati A., Scordo M.G. Do *CYP3A* and *ABCB1* genotypes influence the plasma concentration and clinical outcome of donepezil treatment? // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2011. – Jan Vol. 67(1). – P. 47-54.
106. Mannens G.S., Snel C.A., Hendrickx J., Verhaeghe T., Le Jeune L., Bode W., van Beijsterveldt L., Lavrijsen K., Leempoels J., Van Osselaer N., Van Peer A.,

- Meuldermans W. The metabolism and excretion of galantamine in rats, dogs, and humans // *Drug Metab Dispos.* – 2002. – May Vol. - 30(5). – P. 553-63.
107. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B. Polymorphisms in human *MDR1* (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin Pharmacol Ther.* – 2004. – Vol. 75(1). – P. 13-33.
108. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: systematic review and meta-analysis // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2015. – Apr Vol. 23(4). – P. 373-383.
109. McEneny-King, A., Edginton, A. N., and Rao, P. P. (2015). Investigating the binding interactions of the anti-Alzheimer's drug donepezil with CYP3A4 and Pglycoprotein // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* / - 2015. – Vol. 25/ - P. 297–301.
110. McKeith I., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium // *Neurology.* — 2017.
111. McShane R., Westby M.J., Roberts E., Minakaran N., Schneider L., Farrimond L.E., Maayan N., Ware J., Debarros J. Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. - Mar Vol. 20(3). – CD 003154.
112. Mega M.S., Dinov I.D., Lee L., O'Connor S.M., Masterman D.M., Wilen B., Mishkin F., Toga A.W., Cummings J.L. Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 2000. - Spring Vol.12(2). – P. 209-18.
113. Mega M.S., Masterman D.M., O'Connor S.M., Barclay T.R., Cummings J.L. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease // *Arch Neurol.* – 1999. - Nov Vol. 56(11). – P. 1388-93.
114. Meng Y.H., Wang P.P., Song Y.X., Wang J.H. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. // *Exp Ther Med.* – 2019. - Mar Vol. 17(3). – P. 1611-1624.
115. Mioshi E., Dawson K., Mitchell J., Arnold R., Hodges J.R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for

- dementia screening // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2006. - Nov Vol. 21(11). – P. 1078-85.
116. Miranda L.F., Gomes K.B., Silveira J.N., Pianetti G.A., Byrro R.M., Peles P.R., Pereira F.H., Santos T.R., Assini A.G., Ribeiro V.V., Tito P.A., Matoso R.O., Lima T.O., Moraes E.N., Caramelli P. Predictive factors of clinical response to cholinesterase inhibitors in mild and moderate Alzheimer's disease and mixed dementia: a one-year naturalistic study // *J Alzheimers Dis*. – 2015. – Vol. 45(2). – P. 609-20.
117. Miranda L.F., Gomes K.B., Tito P.A., Silveira J.N., Pianetti G.A., Byrro R.M., Peles P.R., Pereira F.H., Santos T.R., Assini A.G., Ribeiro V.V., Moraes E.N., Caramelli P. Clinical Response to Donepezil in Mild and Moderate Dementia: Relationship to Drug Plasma Concentration and CYP2D6 and APOE Genetic Polymorphisms // *J Alzheimers Dis*. -2017. – Vol. 55(2). – P. 539-549.
118. Noetzli M., Guidi M., Ebbing K., Eyer S., Wilhelm L., Michon A., Thomazic V., Stancu I., Alnawaqil A.M., Bula C., Zumbach S., Gaillard M., Giannakopoulos P., von Gunten A., Csajka C., Eap C.B. Population pharmacokinetic approach to evaluate the effect of *CYP2D6*, *CYP3A*, *ABCB1*, *POR* and *NR1I2* genotypes on donepezil clearance // *Br J Clin Pharmacol*. – 2014. – Jul Vol. 78(1). – P. 135-44.
119. Noetzli M., Guidi M., Ebbing K., Eyer S., Zumbach S., Giannakopoulos P., von Gunten A., Csajka C., Eap C.B. Relationship of *CYP2D6*, *CYP3A*, *POR*, and *ABCB1* genotypes with galantamine plasma concentrations // *Ther Drug Monit*. – 2013. – Apr Vol. 35(2). – P. 270-5.
120. Pakrasi S., Mukaetova-Ladinska E.B., McKeith I.G., O'Brien J.T. Clinical predictors of response to Acetyl Cholinesterase Inhibitors: experience from routine clinical use in Newcastle // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2003. – Oct Vol. 18(10). – P. 879-86.
121. Pan Y., Nicolazzo JA. Impact of aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease on the blood-brain barrier transport of therapeutics // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2018. – Oct Vol. 135. – P. 62-74.



122. Perez-Loret S., Peralta M.C., Barrantes F.J. Pharmacotherapies for Parkinson's disease symptoms related to cholinergic degeneration // *Expert Opin Pharmacother.* – 2016. – Dec Vol. 17(18). – P. 2405-2415.
123. Pilotto A., Franceschi M., D'Onofrio G., Bizzarro A., Mangialasche F., Cascavilla L., Paris F., Matera M.G., Pilotto A., Daniele A., Mecocci P., Masullo C., Dallapiccola B., Seripa D. Effect of a *CYP2D6* polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease // *Neurology.* – 2009. - Sep 8;73(10). – P. 761-7.
124. Polinsky R.J. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease // *Clin Ther.* – 1998. - Jul-Aug Vol. 20(4). P. 634-47.
125. Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri C.P. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis // *Alzheimers Dement.* – 2013. – Jan Vol. 9(1). – P. 63-75.
126. Rammes G., Danysz W., Parsons C.G. Pharmacodynamics of memantine: an update // *Curr Neuropharmacol.* – 2008. – Mar Vol. 6(1). – P. 55-78.
127. Raskind M.A., Peskind E.R., Wessel T., Yuan W. On behalf of the Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD — a 6-month, randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54. – P. 2261–2268.
128. Rockwood K., Mintzer J., Truyen L., Wessel T., Wilkinson D. On behalf of the Galantamine International-2 Study Group. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial // *JNNP.* – 2001. – Vol. 71. – P. 589–595.
129. Rösler M., Anand R., Cicin-Sain A., Gauthier S., Agid Y., Dal-Bianco P., Stähelin H.B., Hartman R., Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial // *BMJ.* – 1999. - Mar 6;318(7184). – P. 633-8.
130. Sabbagh M., Han S., Kim S., Na H.R., Lee J.H., Kandiah N., Phanthumchinda K., Suthisisang C., Senanarong V., Pai M.C., Narilastri D., Sowani A.M., Ampil

- E., Dash A. Clinical Recommendations for the Use of Donepezil 23 mg in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease in the Asia-Pacific Region // *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* – 2016. - Sep 9;6(3). – Vol. 382-395.
131. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S. et al. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // *Am J Hum Genet.* – 1997. – Vol. 60. – P. 284-95.
132. Sakaeda T., Nakamura T., Okumura K. *MDR1* genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Biol Pharm Bull.* – 2002. – Nov Vol. 25(11). – P. 1391-400.
133. Schröder H., Giacobini E., Struble R.G., Zilles K., Maelicke A. Nicotinic cholinergic neurons of the frontal cortex are reduced in Alzheimer's disease // *Neurobiol Aging.* -1991. – Vol. 12. – P. 259–262.
134. Schwab M., Eichelbaum M., Fromm M.F. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2003. - Vol. 43. – P. 285-307.
135. Seltzer B., Zolnouni P., Nunez M., Goldman R., Kumar D., Ieni J., Richardson S. Donepezil "402" Study Group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial // *Arch Neurol.* – 2004. - Dec;61(12). – P. 1852-6.
136. Seripa D., Bizzarro A., Pilotto A., D'onofrio G., Vecchione G., Gallo A.P., Cascavilla L., Paris F., Grandone E., Mecocci P., Santini S.A., Masullo C., Pilotto A. Role of cytochrome *P4502D6* functional polymorphisms in the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease // *Pharmacogenet Genomics.* – 2011. – Apr Vol. 21(4). – P. 225-30.
137. Sezgin M., Bilgic B., Tinaz S., Emre M. Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease // *Semin Neurol.* – 2019. – Apr Vol. 39(2). – P. 274-282.
138. Small G.W., Kaufer D., Mendiondo M.S., Quarg P., Spiegel R. Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years // *Int J Clin Pract.* – 2005. – Apr Vol. 59(4). – P. 473-7.

139. Su J., Liu Y., Liu Y., Ren L. Long-term effectiveness of rivastigmine patch or capsule for mild-to-severe Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Expert Rev Neurother.* – 2015. – Vol. 15(9). – P. 1093-103.
140. Tan C.C., Yu J.T., Wang H.F., Tan M.S., Meng X.F., Wang C., Jiang T., Zhu X.C., Tan L. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *J Alzheimers Dis.* – 2014. – Vol. 41(2). – P. - 615-31.
141. Tan L.M., Qiu C.F., Zhu T., Jin Y.X., Li X., Yin J.Y., Zhang W., Zhou H.H., Liu Z.Q. Genetic Polymorphisms and Platinum-based Chemotherapy Treatment Outcomes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Genetic Epidemiology Study Based Meta-analysis // *Sci Rep.* -2017. – Jul 17;7(1). – P. 5593.
142. Tariot P.N., Cummings J.L., Katz I.R., Mintzer J., Perdomo C.A., Schwam E.M., Whalen E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting // *J Am Geriatr Soc.* – 2001. – Dec Vol. 49(12). – P. 1590-9.
143. Tariot P.N., Solomon P.R., Morris J.C., Kershaw P., Lilienfeld S., Ding C. A 5-month, randomized, placebo-con-trolled trial of galantamine in Alzheimer's disease // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54. – P. 2269–2276.
144. Teh L.K., Bertilsson L. Pharmacogenomics of *CYP2D6*: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2012. – Vol. 27(1). – P. 55-67.
145. Tekin S., Mega M.S., Masterman D.M., Chow T., Garakian J., Vinters H.V., Cummings J.L. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease // *Ann Neurol.* – 2001. – Mar Vol. 49(3). – P. 355-61.
146. Thomsen T., Bickel U., Fischer J.P. et al. Stereoselectivity of cholinesterase inhibition by galantamine and tol-erance in humans // *Eur J Clin Pharm.* – 1990. – Vol. 39. – P. 603–605.
147. Touchon J., Bergman H., Bullock R., Rapatz G., Nagel J., Lane R. Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of

- concomitant Lewy body pathology // *Curr Med Res Opin.* – 2006. – Jan Vol. 22(1). – P. 49-59.
148. Wang B., Yang L.P., Zhang X.Z., Huang S.Q., Bartlam M., Zhou S.F. New insights into the structural characteristics and functional relevance of the human cytochrome P450 2D6 enzyme // *Drug Metab Rev.* – 2009. – Vol. 41(4). – P. 573-643.
149. Wang H.F., Yu J.T., Tang S.W., Jiang T., Tan C.C., Meng X.F., Wang C., Tan M.S., Tan L. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2015. – Feb Vol. 86(2). – P. 135-43.
150. Wang S.L., Huang J.D., Lai M.D. et al. Molecular basis of genetic variation in debrisoquin hydroxylation in Chinese subjects: polymorphism in RFLP and DNA sequence of *CYP2D6* // *Clin Pharmacol Ther.* – 1993. – Vol. 53. – P. 410-8.
151. Wang X., Li J., Dong G., Yue J. The endogenous substrates of brain CYP2D // *Eur J Pharmacol.* - 2014 Feb. – Vol. 5(724). – P. 211-8.
152. Wavikar P., Pai R., Vavia P. Nose to Brain Delivery of Rivastigmine by In Situ Gelling Cationic Nanostructured Lipid Carriers: Enhanced Brain Distribution and Pharmacodynamics // *J Pharm Sci.* – 2017. – Dec Vol. 106(12). – P. 3613-3622.
153. Wei H.B., Lu X.S., Shang L.H., Xu G., Hu J., Che D.H., Liu F., Wu Y., Zhang G.M., Yu Y. Polymorphisms of *ERCC1* C118T/C8092A and *MDR1* C3435T predict outcome of platinum-based chemotherapies in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Arch Med Res.* – 2011. - Jul Vol. 42(5). – P. 412-20.
154. Whitehead A., Perdomo C., Pratt R.D., Birks J., Wilcock G.K., Evans J.G. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2004. – Jul Vol. 19(7). – P. 624-33.

155. Wilcock G.K., Lilienfeld S., Gaens E. On behalf of the Galantamine International-1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a multicentre randomised controlled trial // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 1445–1449.
156. Wilkinson D., Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2001. – Sep Vol. 16(9). – P. 852-7.
157. Winblad B., Grossberg G., Frölich L., Farlow M., Zechner S., Nagel J., Lane R. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease // *Neurology*. – 2007. – Jul 24;69(4 Suppl 1). – P. 14-22.
158. Wolking S., Schaeffeler E., Lerche H., Schwab M., Nies A.T. Impact of Genetic Polymorphisms of *ABCB1* (*MDR1*, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature // *Clin Pharmacokinet*. – 2015. – Jul Vol. 54(7). – P. 709-35.
159. Xiao T., Jiao B., Zhang W., Tang B., Shen L. Effect of the *CYP2D6* and *APOE* Polymorphisms on the Efficacy of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *CNS Drugs*. – 2016. – Oct Vol. 30(10). – P. 899-907.
160. Yang Y., Tang B.S., Guo J.F. Parkinson's Disease and Cognitive Impairment // *Parkinsons Dis*. – 2016.
161. Yang, Y. H., Wu, S. L., Chou, M. C., Lai, C. L., Chen, S. H., and Liu, C. K. Plasma concentration of donepezil to the therapeutic response of Alzheimer's disease in Taiwanese // *J. Alzheimers Dis*. – 2011. – Vol. 23. – P. 391–397.
162. Yaowaluk, T., Senanarong, V., Limwongse, C., Boonprasert, R., and Kijsanayotin, P. Influence of *CYP2D6*, *CYP3A5*, *ABCB1*, *APOE* polymorphisms and nongenetic factors on donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia // *Pharmgenomics Pers. Med*. 2019. – Vol. 12. – P. 209–224.
163. Zhong Y., Zheng X., Miao Y., Wan L., Yan H., Wang B. Effect of *CYP2D6\*10* and *APOE* polymorphisms on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease // *Am J Med Sci*. – 2013. – Mar Vol. 345(3). – P. 222-6.

164. Zhou S. F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I // Clin. Pharmacokinet. – 2009. – Vol. 48(11). – P. 689-723.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Таблица 1.1. Некоторые исследования, показавшие эффективность и безопасность применения галантамина.....	18
2. Таблица 1.2. Некоторые исследования, показавшие эффективность и безопасность применения ривастигмина.....	21
3. Таблица 1.3. Некоторые исследования, показавшие эффективность и безопасность применения донепезила.....	22
4. Таблица 1.4. Сравнительная характеристика инструкций к применению антидементных препаратов.....	27
5. Таблица 1.5. Исследования, в которых не удалось обнаружить взаимосвязи между эффективностью ингибиторов холинэстеразы и генотипом <i>CYP2D6</i> .....	35
6. Таблица 1.6. Исследования, в которых удалось обнаружить взаимосвязь между эффективностью ингибиторов холинэстеразы и генотипом <i>CYP2D6</i> .....	37
7. Схема 2.1 Дизайн исследования.....	43
8. Таблица 2.1. Характеристика пациентов с различными нозологиями.....	46
9. Таблица 2.2. Характеристика пациентов с различными нозологиями, пришедших на повторный прием и принимавших препарат ИХЭ в течение всего интервала между визитами.....	47
10. Диаграмма 2.1. Классификация пациентов в зависимости от наличия повторного осмотра и приема ИХЭ.....	48
11. Таблица 2.3. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE).....	50
12. Таблица 2.4. Адденбрукская шкала, модифицированная версия (ACE-R).....	52
13. Таблица 2.5. Информационный опросник когнитивного снижения (IQCODE).....	54

14.Схема 2.2. Разделение пациентов на группы в зависимости от ффективности антидементной терапии.....	56
15.График 2.1 Зависимость интенсивности флуоресценции от количества циклов ПЦР.....	58
16.Таблица 2.6. Интерпретация графиков флуоресценции при анализе полиморфизма гена <i>CYP2D6</i> .....	59
17.Таблица 2.7. Интерпретация графиков флуоресценции при анализе полиморфизма гена <i>MDR1</i> .....	59
18.Таблица 3.1. Результаты тестирования пациентов по шкале MMSE.....	61
19.Таблица 3.2. Индекс Ала.....	62
20.Таблица 3.3. Результаты тестирования пациентов с помощью тестов шкалы 3-КТ.....	63
21.Таблица 3.4. Результаты тестирования пациентов по шкале ACE-R и ее подшкалам.....	64
22.Таблица 3.5. Результаты тестирования пациентов по шкале IQCODE.....	67
23.Таблица 3.6. Распределение пациентов в зависимости от генотипа и ожидаемые частоты распределения по закону Харди-Вайнберга.....	69
24.Диаграмма 3.1. Распределение пациентов с различными нозологиями в зависимости от ответа на лечение.....	76
25.Диаграмма 3.2. Эффективность галантамина и донепезила (более строгие критерии эффективности).....	77
26.Диаграмма 3.3. Эффективность галантамина и донепезила (менее строгие критерии эффективности).....	78
27.Таблица 3.7. Характеристики пациентов в общей группе и в подгруппах хорошо ответивших и неответивших на лечение.....	80
28.Таблица 3.8. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам.....	81
29.Таблица 3.9. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам с учетом двух генов.....	82



30. Таблица 3.10. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение галантамином пациентов по генотипам.....	83
31. Таблица 3.11. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение донепезилом пациентов по генотипам.....	83
32. Таблица 3.12. Характеристики пациентов в общей группе и в подгруппах ответивших и неответивших на лечение.....	84
33. Таблица 3.13. Распределение ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам.....	86
34. Таблица 3.14. Распределение ответивших и неответивших на лечение пациентов по генотипам с учетом двух генов.....	86
35. Таблица 3.15. Коэффициенты в уравнении регрессии и уровень их значимости в случае включения в уравнение полиморфизма гена <i>CYP2D6</i> ..	87
36. Таблица 3.16. Коэффициенты в уравнении регрессии и уровень их значимости в случае включения в уравнение полиморфизма гена <i>MDR1</i> .....	87
37. Таблица 3.17. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение галантамином пациентов по генотипам.....	88
38. Таблица 3.18. Распределение хорошо ответивших и неответивших на лечение донепезилом пациентов по генотипам.....	88
39. Таблица 3.19. Корреляция генотипа GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена <i>CYP2D6</i> с ответом на лечение ИХЭ в различных возрастных подгруппах.....	89
40. Таблица 3.20. Корреляция генотипа GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена <i>CYP2D6</i> с ответом на лечение ИХЭ у пациентов с различным профилем когнитивных нарушений.....	90

**БЛАГОДАРНОСТИ**

- Заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., профессор **Левин О.С.**
- Ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, член-корр. РАН, д.м.н., профессор **Сычев Д.А.**
- Сотрудники НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России д.б.н., ведущий научный сотрудник **Гришина Е.А.**, научный сотрудник **Рыжикова К.А.**, научный сотрудник **Марков Д.Д.**
- Сотрудники кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России д.м.н., профессор **Федорова Н.В.**, д.м.н., профессор **Замерград М.В.**, к.м.н., доцент **Васенина Е.Е.**, к.м.н., доцент **Скрипкина Н.А.**, д.м.н., доцент **Небожин А.И.**, к.м.н., ассистент **Прянишникова Г.А.**, к.м.н., ассистент **Ганькина О.А.**, к.м.н., ассистент **Яковлева О.В.**, ассистент **Чимагомедова А.Ш.**