

Ю.В. ЖИТКОВА<sup>1</sup>, к.м.н., Д.Р. ХАСАНОВА<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор<sup>1</sup> Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет Росздрава

# ТЕРАПИЯ ДОНЕПЕЗИЛОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДЕМЕНЦИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Исследована эффективность и переносимость донепезила (Алзепил) в лечении недифференцированной деменции у 52 пациентов (средний возраст на момент включения в исследование  $77 \pm 8,2$  лет) с цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ). Пациенты были поделены на группы по генетически детерминированному показателю – скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта (ПТИ), определяющему как тяжесть течения заболевания, так и ответ на терапию. Для определения скорости ПТИ использовался метод определения скорости Na-Li противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита. У пациентов с высокими скоростями НЛП выявлено более тяжелое течение деменции и одновременно лучший ответ на лечение. Это делает метод исследования скорости НЛП перспективным в плане прогнозирования тяжести течения заболевания и ответа на течение. В целом донепезил (Алзепил) показал хорошую эффективность и переносимость у пациентов с деменцией при ЦВЗ независимо от нейропсихологического профиля, что обосновывает его использование при любом типе деменции.

**Ключевые слова:** деменция, цереброваскулярное заболевание, донепезил, пассивный трансмембранный ионотранспорт.

Y.V. Zhitkova<sup>1</sup>, PhD in medicine, D.R. Khasanova<sup>1,2</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

<sup>2</sup> Kazan State Medical University of Roszdrav

## DONEPEZIL THERAPY OF UNDIFFERENTIATED DEMENTIA IN CLINICAL PRACTICE

The efficacy and tolerability of donepezil (Alzepil) in the treatment of undifferentiated dementia in 52 patients (mean age  $77 \pm 8,2$  years at the time of inclusion) with cerebrovascular disease (CVD) were investigated. Patients were divided into groups based on the genetically determined factor - the rate of passive transmembrane ion transport (PTIT) which determines both the severity of the disease and its response to therapy. PTIT rate was determined by the rate of Na-Li countertransport (NLC) in the erythrocyte membrane. Patients with high NLC rates had more severe dementia and better responded to treatment. Therefore, evaluation of NLC rate is a promising research method in terms of predicting the disease severity and response to treatment. In general, donepezil (Alzepil) demonstrated good efficacy and tolerability in patients with dementia and CVD regardless of the neuropsychological profile, justifying its use in any type of dementia.

**Keywords:** dementia, cerebrovascular disease, donepezil, passive transmembrane ion transport.

Деменция является частым и наиболее дезадаптирующим симптомом, сопровождающим различные неврологические заболевания. Самой частой причиной деменции считается нейродегенеративный процесс, а именно болезнь Альцгеймера (БА). Однако в повседневной практике «чистые» формы БА встречаются не всегда. В большинстве случаев приходится сталкиваться с сочетанием клинических и нейровизуализационных признаков БА и другого патологического процесса. Для обозначения такой клинической ситуации была введена диагностическая категория смешанной деменции, под которой чаще всего подразумевается сочетание БА и цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ). Точных данных о распространенности смешанной деменции нет, но есть мнение, основанное на патоморфологических и клинических наблюдениях [1–6], что это очень распространенное явление, превышающее частоту «чистых» БА и сосудистой деменции (СД), особенно в пожилом возрасте. Имеющиеся на сегодняшний день диагностические критерии смешанной деменции несколько «размыты» и основаны на определении нейропсихологического профиля, динамики ког-

нитивного дефицита, данных анамнеза о наличии значимого сосудистого процесса, перенесенном инсульте, наличии объективных неврологических симптомов (например, нарушения ходьбы и постуральной устойчивости, паркинсонизма), сроках появления эмоциональных нарушений и апатии, а также наличии характерных для той или иной патологии нейровизуализационных изменений, выраженность которых способна объяснить клинические особенности определенного патологического процесса [7, 8]. Кроме того, имеются достаточно четкие критерии, позволяющие дифференцировать деменцию при БА от СД, но, несмотря на это, высок процент диагностических ошибок в сторону сосудистой природы заболевания и, соответственно, неадекватного лечения [9]. В этой связи все пациенты с деменцией, безусловно, нуждаются в консультации специалиста, занимающегося проблемами когнитивных нарушений. Однако так ли просто бывает определить природу деменции в реальной клинической практике? Большинство пациентов с деменцией наблюдаются врачами-интернистами или участковыми неврологами и в лучшем случае получают скрининговые нейропсихологические обследо-

вания. Поэтому большинство деменций остаются недифференцированными. Между тем точная нозологическая дифференцировка деменции дает возможность выбора оптимальной терапии и, соответственно, улучшает прогноз.

Современные средства (ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) и мемантин), согласно имеющейся доказательной базе, в основном предназначены для симптоматического лечения деменции альцгеймеровского типа различной степени тяжести. Основанием для использования ИХЭ является расстройство холинергической иннервации коры и синдром центрального холинергического дефицита, описанный А. Lemstra с соавторами (2003 г.) [10], который считается доказанным при БА. Несмотря на противоречия в ряде исследований [11, 12], имеются доказательства корковой холинергической денервации, связанной с нарушением эфферентных проекций из базального ядра Мейнерта, а также прерывание лобно-подкорковых связей, вызванных сосудистым повреждением белого вещества [13–16]. К тому же получены данные об эффективности применения ИХЭ в устранении когнитивных симптомов при деменции на фоне ЦВЗ и вероятной смешанной деменции [17, 18], что расширяет рамки использования ИХЭ. ИХЭ дают различный клинический эффект, что позволило выделить четыре варианта ответа на лечение: респондеры 1-го типа, показывающие улучшение по сравнению с исходным уровнем, респондеры 2-го типа, показывающие стабилизацию когнитивных функций на исходном уровне на продолжительный период времени, респондеры 3-го типа, показывающие медленное ухудшение, но не настолько быстрое, как это было без лечения, и нон-респондеры, показывающие ухудшение на 1 балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) каждые 6 месяцев [19]. Причина таких различий в эффективности ИХЭ до сих пор до конца не понятна. Другой проблемой, ограничивающей назначение ИХЭ пожилым пациентам с деменцией на фоне сердечно-сосудистой патологии, является риск нежелательных явлений, связанный с возможным ваготоническим эффектом ИХЭ на сердечно-сосудистую систему, особенно при совместном применении с дигоксином или бета-блокаторами, замедляющими частоту сердечных сокращений [20], а также имеющиеся данные о гастроинтестинальных нежелательных явлениях и развитии инсомнии у части пациентов, принимающих донепезил, которую связывают с недостаточным ночным снижением ацетилхолина на фоне терапии [21].

В настоящем исследовании была предпринята попытка изучения эффективности и особенностей переносимости лечения ИХЭ (на примере донепезила) у пожилых лиц с деменцией на фоне ЦВЗ. Руководством к выбору ИХЭ послужили многочисленные данные о высокой эффективности донепезила в лечении различных вариантов когнитивного снижения, прежде всего альцгеймеровской деменции, а также хороший эффект в лечении сосудистой деменции [22] и деменции при болезни Леви [23]. Донепезил – первый (после такрина) центральный ИХЭ, введенный в клиническую практику в 1997 г. [24], рекомендованный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

(FDA) как препарат «первой линии» для лечения легкой и умеренной деменции при БА. Активность донепезила в отношении ацетилхолинэстеразы в 1000 раз выше, чем в отношении бутирилхолинэстеразы, обеспечивает его хорошую переносимость как со стороны желудочно-кишечной, так и сердечно-сосудистой системы [24, 25], доказанную в сравнении с другими ИХЭ [26–28], что явилось решающим фактором в использовании донепезила в лечении пожилых пациентов с ЦВЗ. В 2010 г. в связи с большей эффективностью и хорошей переносимостью FDA одобрило применение высоких доз донепезила 23 мг в сутки для лечения умеренной и тяжелой стадии БА [29]. Дополнительным механизмом действия донепезила является повышение плотности Н-холинорецепторов, с дисфункцией которых связывают нарушение памяти и способности к обучению [30, 31]. Также донепезил используется в лечении парасомний [32] и улучшает связанные со сном мнестические процессы [33]. В эксперименте было показано антиапоптотическое действие донепезила и его способность уменьшать глутаматопосредованную эксайтотоксичность [34], защищать нейроны от токсического действия β-амилоида [35]. В этом аспекте представляют интерес исследования по изучению клеточных мембранных механизмов, реализующих патологические процессы, в том числе связанных с глутаматовой эксайтотоксичностью или влияющих на эффективность лечения. Имеются данные об ассоциативности генетически детерминированных структурно-функциональных свойств мембран клеток возбудимого и невозбудимого типа, в первую очередь ионотранспортных характеристик, с различными заболеваниями. Так, многочисленные исследования последних лет установили связь скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта

**Большинство пациентов с деменцией наблюдаются врачами-интернистами или участковыми неврологами и в лучшем случае получают скрининговые нейропсихологические обследования. Поэтому большинство деменций остаются недифференцированными**

(ПТИ) с развитием первичной артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена и атеросклероза, выраженностью ишемического повреждения при инсульте, а также с реакцией на лечение, в частности гипотензивными препаратами [36–43]. Скорость ПТИ является относительно стабильным показателем в течение всей жизни [39, 40, 44], поэтому может являться маркером предрасположенности к различным заболеваниям. Согласно литературным данным, наиболее дезадаптивными являются высокие значения скорости ПТИ [36–46]. В лабораторных условиях для определения скорости ПТИ используется метод определения скорости натрий-литиевого противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита [47], где эритроцит используется как легкодоступная исследованию модель, отражающая ионотранспортные функции всех клеток индивидуума.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости терапии донепезилом (Алзепил) недифференцированной деменции на фоне ЦВЗ в ассоциации со скоростью НЛП.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 52 случайно выбранных пациента, 31 мужчина и 21 женщина, средний возраст на момент включения в исследование  $77 \pm 8,2$  лет. На основании критериев МКБ-10 и DSM-V, а также результатов нейропсихологического обследования, оценки повседневного функционирования у всех пациентов был диагностирован синдром деменции легкой и умеренной тяжести (не менее 15 баллов по КШОПС). Диагноз ЦВЗ устанавливался на основании анамнестических сведений и объективных данных о наличии текущего сосудистого процесса (артериальная гипертензия, атеросклероз, фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт в анамнезе), а также нейровизуализационных данных, подтверждающих диффузное или многоочаговое сосудистое повреждение головного мозга (не менее 3 баллов по визуальной шкале Fazekas). Структурное состояние вещества головного мозга оценивалось методом МРТ на аппарате напряженностью 1,5 Тл в режимах T1, T2, FLAIR. Состояние магистральных артерий головы и шеи оценивалось методом транскраниального и экстракраниального дуплексного сканирования. Для оценки когнитивных функций использованы шкалы: КШОПС, батарея тестов на лобную дисфункцию (БЛД), тест рисования часов

**Результаты настоящего исследования показали эффективность донепезила (Алзепил) при недифференцированной деменции у пациентов с ЦВЗ, что, вероятно, указывает на нейродегенеративный процесс, лежащий в основе деменции у обследованных пациентов**

(ТРЧ), тест на литеральные (ТЛА) и категориальные ассоциации (ТКА). Повседневные возможности пациентов оценивались по опроснику Lowton и Brody, информация получена от родственников и ухаживающих лиц. Всем пациентам на каждом этапе наблюдения проводился стандартный неврологический осмотр. Скорость НЛП в мембране эритроцита на этапе включения в исследование определялась по методу M.L. Canessa 1980 г. [47]. Метод заключается в измерении скорости обмена внутриклеточного лития, в загруженных этим ионом клетках, на внеклеточный натрий и магний из среды инкубации. Все пациенты получали донепезил (Алзепил) в начальной дозе 5 мг с последующим увеличением дозы при хорошей переносимости до 10 мг в сутки. Для оценки нежелательных явлений на фоне лечения использована шкала Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale (UKU, русский gelsler S). Период наблюдения составил 2 года. У всех пациентов на этапе включения в исследование для оценки когнитивных функций и нейропсихологического профиля когнитивного дефекта применялись шкалы КШОПС, БЛД, ТРЧ, ТЛА и ТКА. Динамика ког-

нитивного дефекта через 1 год лечения и 2 года лечения оценивалась с помощью шкалы КШОПС и БЛД. На всех этапах наблюдения оценивалось повседневное функционирование. Переносимость лечения оценивалась через 1 и 2 года терапии. Результаты обработаны статистически при помощи программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами проводился при помощи критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку среднего. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы, 1-й и 3-й квартили. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна – Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Определенные скорости НЛП у всех обследованных находились в диапазоне 75–630 Li/л кл/ч. Согласно данным ранее проведенных популяционных исследований, наиболее оптимальным в изучении ассоциативности патологических процессов с НЛП оказалось разделение на основе квантильного анализа всего спектра скорости НЛП на квартили [48, 49]. Таким образом, все пациенты были распределены по принадлежности к квартилям скорости НЛП: I квартиль – скорость до 203 мкмоль Li/л кл/ч, II квартиль – скорость 204–271 мкмоль Li/л кл/ч, III квартиль – скорость 272–345 мкмоль Li/л кл/ч, IV квартиль – скорость более 346 мкмоль Li/л кл/ч (высокая скорость). В I квартиль вошло 10 пациентов, во II квартиль 13 пациентов, в III квартиль 15 пациентов и в IV квартиль 14 пациентов.

По результатам исходной оценки когнитивного статуса 82% обследованных (43 пациента) имели смешанный (альцгеймеровский + дисрегуляторный) нейропсихологический фенотип когнитивного дефекта: средний балл по КШОПС  $19 \pm 3,5$ , по БЛД  $11 \pm 3,2$ , по ТЛА  $7 \pm 3,4$  слов, ТКА  $6 \pm 3,7$  слов. У оставшихся 18% (9 пациентов) преобладал дисрегуляторный тип когнитивного дефекта: низкий балл по шкале БЛД  $9 \pm 2,2$ , ТЛА  $6 \pm 3,1$  слов, при достаточно высоком балле по КШОПС  $24 \pm 1,7$  и ТКА  $11 \pm 3,2$  слов. По скорости НЛП 3 из 9 пациентов с преимущественно дисрегуляторным фенотипом когнитивного дефекта вошли во II квартиль, 3 пациента вошли в III квартиль и 3 пациента – в IV квартиль. Множественные очаги измененного сигнала на МРТ и лейкоареоз были более выражены у пациентов IV квартиля (у 65% пациентов 5–6 баллов по Fazekas) в сравнении с пациентами I–II квартилей (у 68% оценка по шкале Fazekas 3–4 балла,  $p = 0,04$  при сравнении групп). Нейропсихологическая оценка выявила наиболее тяжелые когнитивные нарушения у пациентов IV квартиля в сравнении с I и II квартилями (табл. 1). В неврологическом статусе выявлялись псевдобульбарный синдром, синдром паркинсонизма, нарушение функции ходьбы по типу лобно-подкорковой дисбазии. При этом лобно-подкорковая дисбазия и явления паркинсонизма наблюдались у всех пациентов с преимущественно дисрегуляторным профилем когнитивных нарушений, а у пациентов со смешанным профилем когнитивных нарушений у 32% (14 пациентов) и

**Таблица 1.** Динамика тяжести когнитивных нарушений за 1 и 2 года наблюдения

	n	Исходно		1 год наблюдения		2 года наблюдения	
		КШОПС	БЛД	КШОПС	БЛД	КШОПС	БЛД
I квартиль	10	21 ± 2,1	15 ± 2,2	19 ± 3,1	14 ± 2,3	17 ± 2,9	14 ± 2,5
II квартиль	13	20 ± 3,2	15 ± 2,1	19 ± 1,0	15 ± 2,3	18 ± 1,7	14 ± 2,8
III квартиль	15	20 ± 2,2	14 ± 2,3	19 ± 2,4	14 ± 2,2	18 ± 3,2	13 ± 2,6
IV квартиль	14	18 ± 3,5*#	12 ± 3,2*	18 ± 3,0*	11 ± 3,3*	18 ± 2,4	11 ± 3,4*

\*p ≤ 0,05 при сравнении с I квартилем  
#p ≤ 0,05 при сравнении с II квартилем

**Таблица 2.** Темпы когнитивного снижения в баллах по шкале КШОПС за год

	1 год наблюдения	2 года наблюдения
	КШОПС	КШОПС
I квартиль	- 2 балла	- 2 балла
II квартиль	- 1 балл	- 1 балл
III квартиль	- 1 балл	- 1 балл
IV квартиль	- 0,5 балла*	- 0,6 балла*

\*p ≤ 0,05 при сравнении с I квартилем

43% (18 пациентов) соответственно. Псевдобульбарный синдром наблюдался у 7 из 9 пациентов с дисрегуляторным профилем когнитивных нарушений и у 9 из 43 пациентов со смешанным профилем когнитивных нарушений.

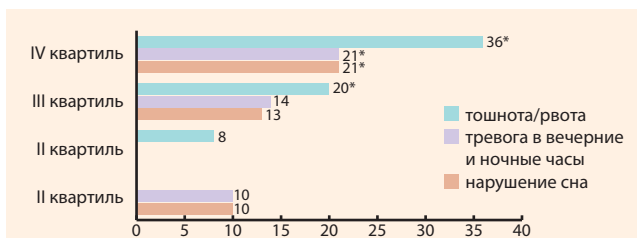
Поквартильный анализ динамики когнитивных нарушений через 1 год лечения донепезилом (Алзепил) показал, что у пациентов IV квартиля в сравнении с пациентами I квартиля достоверно определяется более тяжелый когнитивный дефект (табл. 1). Тяжесть когнитивного дефицита пациентов II и III квартилей занимала промежуточное значение, но не достигала статистически значимых различий с IV квартилем. Тем не менее у пациентов IV квартиля по сравнению с пациентами I квартиля наблюдался лучший ответ на лечение, выражавшийся в меньшем снижении по шкале КШОПС за год (табл. 2).

Оценка по шкале UKU через 1 год наблюдения показала, что у пациентов IV и III квартиля в сравнении с I и II квартилями достоверно чаще наблюдались и были более клинически выражены нежелательные явления в виде тошноты и рвоты, различные нарушения сна (нарушение инициации и поддержания сна), тревога в ночные часы (рис., табл. 3). Все нежелательные явления постепенно нивелировались к 5–6-й неделе терапии и не потребовали снижения дозы донепезила. Один пациент из IV квартиля выбыл из исследования в течение первой недели терапии по причине выраженной тошноты и рвоты (3 балла по шкале UKU). Через 2 года один пациент из III квартиля выбыл из исследования по причине развившегося инсульта. Динамическая оценка когнитивных функций не выявила достоверной разницы по шкале КШОПС при сравне-

нии между группами. По шкале БЛД наиболее тяжелый когнитивный дефицит сохранялся у пациентов IV квартиля при сравнении с I квартилем (табл. 1). Однако степень тяжести когнитивного дефицита пациентов IV квартиля была наиболее стабильна по отношению к исходному уровню в сравнении с пациентами I квартиля (табл. 2). Связанных с лечением нежелательных явлений через 2 года не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают данные литературы о превалировании смешанной природы деменций, подчеркивают трудность нозологической дифференцировки деменций. Но несмотря на сложности в установлении точного генеза деменции, даже с использованием

**Рисунок.** Частота побочных явлений на 1-м году наблюдения в % от общего количества пациентов в группе

\*p ≤ 0,05 при сравнении с I и II квартилями

**Таблица 3.** Выраженность нежелательных явлений на 1-м году наблюдения

	Тошнота/рвота	Тревога	Нарушение сна
	Средний балл по шкале UKU		
I квартиль		1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,4
II квартиль	1,7 ± 0,5		
III квартиль	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2*	1,8 ± 0,6
IV квартиль	2,4 ± 0,5#	2,1 ± 0,7*	2,3 ± 0,7*

\*p ≤ 0,05 при сравнении с I квартилем  
#p ≤ 0,05 при сравнении с II квартилем

всех современных диагностических возможностей, включая биомаркеры, современные клинические диагностические критерии деменций позволяют минимизировать диагностические ошибки и должны быть максимально использованы. В то же время многочисленные исследования, которые легли в основу теории о смешанной природе большинства деменций, указывают на отсутствие четких клинично-нейроанатомических коррелятов. Серия патолого-анатомических исследований, проведенных Schneider с соавторами, показала, что в большинстве случаев типичные альцгеймеровские изменения в головном мозге наблюдались у лиц, не страдавших деменцией при жизни, а среди лиц с деменцией изолированные альцгеймеровские изменения были менее распространены и сочетались с сосудистой патологией головного мозга [50, 51]. Это исследование указывает на высокую коморбидность БА и ЦВЗ в генезе деменции. Тем не менее не всегда удается определить клиническую значимость тех или иных патоморфологических находок [50, 52]. Прижизненное определение ведущего патологического процесса, приводящего к деменции, является еще более сложной задачей. Считается, что деменция при БА и СД имеют отличный нейропсихологический профиль. Однако это верно лишь отчасти. Проведенный обширный обзор исследований, сравнивающих нейропсихологический фенотип при дегенеративном и сосудистом процессах, показал больше сходства, чем различий [53]. Авторы объясняют отсутствие существенных различий разнообразием сосудистых повреждений мозга и существованием смешанной формы деменции, которая не может быть дифференцирована клинически в чистую БА или СД. Отдельные исследования, изучающие клиническую значимость накопления амилоида и появление гиперинтенсивности белого вещества у интеллектуально нормальных пожилых людей, показали, что накопление амилоида ассоциируется с ухудшением памяти, а перивентрикулярная гиперинтенсивность – с нарушением исполнительных функций. Появление перивентрикулярной гиперинтенсивности белого вещества объемом около 10 см<sup>3</sup> (соответствующая 2 баллам по визуальной шкале Fazekas), вероятно, является пороговой для клинической манифестации когнитивных расстройств [54]. Другой метаанализ 22 длительных динамических (лонгитудинальных) исследований подтвердил значимость гиперинтенсивности перивентрикулярного белого вещества как предиктора риска возникновения инсульта, деменции и смертности [55]. Метаанализ 11 исследований подтвердил высокую чувствительность (95,5%) и при долгосрочном наблюдении достаточно высокую специфичность (72,4%) использования питсбургской субстанции С-PIB в позитронно-эмиссионной томографии для стратификации пациентов с умеренными когнитивными нарушениями по степени риска трансформации в БА [56]. В другом недавно проведенном исследовании были изучены возможности структурной и функциональной МРТ в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных расстройств с учетом вклада нейродегенеративного процесса и выявлением особенностей региональных нарушений перфузии и метаболизма головного мозга на разных

стадиях сосудистых когнитивных нарушений [57]. Однако использование данных методик в широкой клинической практике затруднительно. Кроме того, подвергается сомнению значимость ликворологического исследования для дифференциации БА, СД и смешанной деменции, так как недавние публикации показали, что при клинически «чистой» СД возможно выявление в ликворе повышенного уровня тау-протеина, что считалось типичным для БА [8]. Поэтому поиск лечебных стратегий для случаев смешанного характера когнитивного снижения в наиболее актуальной комбинации дегенеративного и сосудистого вариантов, что типично для реальной клинической практики невролога, является важной задачей.

Результаты настоящего исследования показали эффективность донепезила (Алзепил) при недифференцированной деменции у пациентов с ЦВЗ, что, вероятно, указывает на нейродегенеративный процесс, лежащий в основе деменции у обследованных пациентов. Это предположение подтверждает и нейропсихологический фенотип деменций у большинства обследованных, имеющий четкие «альцгеймеровские черты». Хорошая эффективность и переносимость донепезила (Алзепил) у пожилых пациентов с деменцией при ЦВЗ подтверждает данные литературы [22, 23] и расширяет возможности использования донепезила. Выявленная взаимосвязь высокой скорости НЛП с более тяжелым течением деменции и с большей выраженностью ишемических изменений вещества мозга позволяет предположить, что высокая скорость ПТИ способствует более быстрому развитию как нейродегенеративного, так и сосудистого процессов в головном мозге. В то же время высокая скорость НЛП ассоциировалась с лучшим ответом на терапию и более частым развитием нежелательных явлений, что указывает на более активное воздействие лекарственных агентов.

Таким образом, все пациенты с деменцией должны получать специализированное нейропсихологическое обследование, оценку соответствия критериям и нозологической принадлежности деменции для оптимизации терапии. Донепезил (Алзепил) продемонстрировал эффективность в лечении недифференцированной деменции у пожилых пациентов с ЦВЗ, что обосновывает его применение даже при недифференцированной деменции без учета нейропсихологического фенотипа. Донепезил (Алзепил) показал хорошую переносимость и отсутствие значимых побочных эффектов при длительном применении в дозе 10 мг у пожилых пациентов с недифференцированной деменцией на фоне ЦВЗ. Установлена связь высокой скорости НЛП с развитием более тяжелых когнитивных нарушений у пациентов с ЦВЗ, а также с большей выраженностью ишемических изменений вещества мозга, лучшим ответом на терапию и одновременно с большим риском развития нежелательных явлений. Определение скорости НЛП в мембране эритроцита может служить методом прогнозирования течения заболевания, а также маркером эффективности и переносимости проводимой антидементной терапии, позволяющим лучше ориентироваться в выборе терапевтической стратегии.



# Алзепил

Донепезил таб. 5 и 10 мг, № 28

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ<sup>1</sup>

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, М. 2010;256 с.



Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению

**Показания к применению.** Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперидина). Беременность и период лактации. Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных). **С осторожностью:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца, общая анестезия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, одновременный прием НПВП, холиноблокаторов или др. ингибиторов холинэстеразы. **Беременность и период лактации.** Опыта применения препарата во время беременности и в период лактации нет. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Поэтому применение во время беременности противопоказано, в случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Особые указания.** После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Алзепила<sup>®</sup>, сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема препарата нет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном. Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течение не менее 4 нед, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии. Через 1 мес дозу препарата Алзепил<sup>®</sup> можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила. **Побочные эффекты.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, редко: синусовая блокада, атриовентрикулярная блокада. Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: часто: обморок\*, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, нечастые: судорожные припадки\*, редко: экстрапиримидные симптомы. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые: диарея, тошнота, частые: рвота, диспепсия, анорексия, желудочно-кишечные расстройства, нечастые: кровотечение из желудочно-кишечного тракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Со стороны почек, органов мочеиспускания и печени: часто: задержка мочи, редко: нарушение функции печени, в том числе гепатит. Со стороны кожи и подкожной ткани: частые: сыпь, кожный зуд. Прочие: боль различной локализации, «простуда». \* При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению**

РУ: ЛП-000228

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



ALZ\_M\_1\_15

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

## ЛИТЕРАТУРА

- Korczyn AD. Mixed dementia – the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci Nov*, 2002, 977: 129-34.
- Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*, 2004 Dec 15, 292(23): 2901-8.
- Korczyn AD, Vakharova V. Is vascular cognitive impairment a useful concept? *Journal of the Neurological Sciences*, 2010, 299: 2-4.
- Kalaria RN, Kenny RA, Ballard C et al. Towards defining of neuropathological substrates of vascular dementia. *J. Neurol Sci.*, 2004, 226: 75-80.
- Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.*, 2005: 752-759.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*, 1997, 277: 813-817.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009, 255 с.
- Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции. *Трудный пациент*, 2014, 5(12): 40-46.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М., Группа РЕМЕДИУМ, 2014, 187 с.
- Lemstra AW, Eikelenboom P, van Gool WA. The cholinergic deficiency syndrome and its therapeutic implications. *Gerontology*, 2003 Jan-Feb, 49(1): 55-60.
- Ballard C, Sauter M, Scheltens P et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VanntagE study. *Current Medical Research and Opinion*, 2008, 24: 2561-2574.
- Moretti R, Torre P, Antonello R. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study. *International journal of clinical practice*, 2004, 58: 346-353.
- Mesulam M, Siddique T, Cohen B. Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. *Neurology*, 2003 Apr 8, 60(7): 1183-5.
- Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, Lanna ME, Alves CE, Ericcira-Valente L, et al. Binswanger's disease and quantitative fractional anisotropy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009 Jun, 67(2A): 179-84.
- Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiol Aging*, 2002 May-Jun, 23(3): 421-31.
- Tullberg M, Ziegler D, Ribbelin S, Ekholm S. White matter diffusion is higher in Binswanger disease than in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*, 2009 Oct, 120(4): 226-34 Oct.
- Shanks M, Kivipelto M, Bullock R. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? *Current Medical Research and Opinion*, 2009, 25: 2439-2446.
- Zekry D, Gold G. Management of Mixed Dementia. *Drugs and Aging*, 2010, 27: 715-728.
- Kavanagh S, Howe I, Brashear HR et al. Long-Term Response to Galantamine in Relation to Short-Term Efficacy Data: Pooled Analysis in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 2011, 8(1).
- Rowland JP, Rigby J, Harper AC, Rowland R. Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2007, 13: 178-184.
- Литвиненко И.В., Леонова Е.В. Терапевтические аспекты нарушения циркадного ритма высвобождения ацетилхолина при деменции. *Пожилый пациент*, 2009, 1: 31-35.
- Goldsmith DR, Scott LJ. Donepezil in vascular dementia. *Drugs Aging*, 2003, 20: 1127-1136.
- Ballard CG, Chalmers KA, Todd C et al. Cholinesterase inhibitors reduce cortical AB in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2007, 68: 1726-1729.
- Orgogozo J-M. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. An update on currently used drugs. In: Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances. Ed. by K. Iqbal and B. Winblad. Bucharest: Ana Aslan, 2003: 663-675.
- Dooley M, Lamb HM Donepezil. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs & Aging*, 2000, 16: 199-226.
- Jones RW, Soininen H, Hager K et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiat.*, 2004, 19: 58-67.
- Wilkinson D, Doody R, Helme R et al. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 2003, 61: 479-486.
- Lancot KL, Herrmann N, Yau KK et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Can. Med. Ass. J.*, 2003, 169: 557-564.
- Waknine Y. FDA Approves High-Dose Donepezil for Advanced Alzheimer's Disease CME/CE Released: 8/13/2010.
- Delrieu J, Piau A, Caillaud C et al. Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease. Role of pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 2011, 25: 213-226.
- Bourin M, Ripoll N, Dailly E. Nicotinic receptors and Alzheimer's disease. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2003, 19(3): 1-9.
- Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: A report of three cases. *Neurology*, 2000, 55: 870-871.
- Hornung OP, Regen F, Dorn H et al. The effects of donepezil on postlearning sleep EEG of healthy older adults. *Pharmacopsychiatry*, 2009, 42: 9-13.
- Takada Y, Yonezawa A, Kume T et al. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 306: 772-777.
- Benaroch EE. Acetylcholine in the cerebral cortex: Effects and clinical implications. *Neurology*, 2010, 75: 659-665.
- Люсов В.А., Постнов И. Ю., Орлов С.Н., Рязжский Г. Г. Различия в величине NA<sup>+</sup>-LI<sup>+</sup>-ПТ в мембране эритроцитов у больных гипертонической болезнью и почечной гипертензией. *Кардиология*, 1983, 13(8): 24-27.
- Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Дисс. на соискание уч. ст. докт. мед. наук. Казань, 1995. 492 с.
- Постнов И.Ю., Люсов В.А., Казеев К.Н. Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия при гипертонической болезни и симптоматических гипертензиях. *Кардиология*, 1985, 4: 52-55.
- Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. 190 с.
- Petrow VV, Arabidze CG, Levitsky DO, Eliceev AO. Red blood cell sodium–lithium countertransport in patients with essential and renal hypertension. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1994, 16: 153-157.
- Биллах Х.М., Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н., Чугунова Д.Н. Ионотранспортная функция клеточных мембран и показатели липидного профиля у больных гипертонической болезнью и здоровых лиц. *Практическая медицина*, 2013 сентябрь, 1-4(73): 113-116.
- Kosmidou MS, Hatzitolios AI. Effects of Atorvastatin on Red-blood Cell Na<sup>+</sup>/Li<sup>+</sup>-Countertransport in Hyperlipidemic Patients With and Without Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 2008, 21: 303-309.
- Savopoulos CG. P-412: Sodium-lithium countertransport activity of red blood cells (SLC) in patients with essential hypertension (EH) and dyslipidaemia (D). *Am. J. Hypertens.*, 2003, 16: 186A.
- Stephenson SH, Hopkins PN. A prospective study of sodium-lithium countertransport and hypertension in Utah. *Hypertension*, 1991, 17: 1-7.
- Мухутдинова Э.М. Особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов с различным уровнем трансмембранного ионотранспорта. Дисс. канд. мед. наук. Казань, 2011.
- Хасанов Н.Р. Генетические аспекты гипертонической болезни и подходов к антигипертензивной терапии. Дисс. доктора мед наук. Казань, 1995.
- Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302: 772-776.
- Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни. Дисс. доктора мед наук. Казань, 1995.
- Хасанова Д.Р. Мембранные основы синдромов вегетативной дисфункции. Дисс. доктора мед наук. Казань, 1999.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 2007, Dec 11, 69(24): 2197-204.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol Aug*, 2009, 66(2): 200-8.
- Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc.*, 2002, 50: 1451-1458.
- Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, 1999, Sep 11, 53(4): 670-8.
- Hedden T, Mormino EC, Amariglio RE et al. Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *The Journal of Neuroscience*, 2012, November 14, 32(46): 16233-16242.
- Debette S, Marcus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010, 341: c3666 doi:10.1136/bmj.c3666.
- Ma Y, Zhang S, Li J et al. Predictive Accuracy of Amyloid Imaging for Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease With Different Lengths of Follow-up. *Medicine*, 2014 December, 93(27).
- Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика). Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2010. 331 с.