



І. Ф. РОЖЕЛЮК

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України», Київ

## Клініко-нейропсихологічна і нейрофізіологічна ефективність лікування донепезилом гідрохлоридом хворих похилого віку на початкових стадіях деменції альцгеймерівського та судинного типу

**Мета** — вивчити ефективність лікування донепезилом гідрохлоридом (Альмер, Actavis) хворих похилого віку на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу.

**Матеріали і методи.** До 3-місячного клінічного дослідження залучено 38 хворих похилого віку (середній вік —  $71,03 \pm 1,20$  року) із синдромом деменції. Всім пацієнтам проводили клініко-неврологічне, лабораторне, інструментальне (електрокардіографія, КТ/МРТ головного мозку, КЕЕГ) і нейропсихологічне дослідження.

**Результати.** Встановлено, що курсове лікування препаратом Альмер хворих похилого віку на початкових стадіях деменції позитивно впливає на їх загальний стан, функцію пам'яті, мови, праксис, а також поведінкові характеристики, сприяє поліпшенню повсякденної активності пацієнтів, супроводжується позитивними змінами біоелектричної активності головного мозку.

**Висновки.** Виявлено добру ефективність, переносність та безпечність донепезилу гідрохлориду при лікуванні осіб похилого віку із синдромом деменції на початкових стадіях. Препарат Альмер можна рекомендувати як препарат вибору в терапії когнітивних порушень на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу.

**Ключові слова:** деменція, вік, лікування, донепезилу гідрохлорид, Альмер.

Проблема когнітивних порушень — одна з актуальних у сучасній неврології. Дослідженнями, проведеними у світових і вітчизняних клініках, доведено, що когнітивні розлади є одними з провідних порушень функцій центральної нервової системи з віком, а також становлять основу клінічної картини таких форм патології, як хвороба Альцгеймера (ХА) та судинна деменція [1, 5, 6, 8, 10, 11]. Оскільки судинні чинники ризику — це також передумова нейродегенеративного ураження мозку, в клінічній практиці часто спостерігають випадки поєднання ХА і цереброваскулярного захворювання [5, 6, 12].

Незважаючи на те, що при ХА виявлено ушкодження кількох нейромедіаторних систем, особливу

роль у патогенезі цього захворювання відіграє центральний ацетилхолінергічний дефект у кірковій речовині півкуль головного мозку і гіпокампі [1, 2, 11, 12, 22, 30]. Саме з посиленням цього дефекту пов'язують прогресивний розвиток характерних для клінічної картини ХА порушень пам'яті та інших когнітивних функцій. Ступінь ацетилхолінергічного дефіциту в кіркових відділах тісно пов'язаний зі зменшенням кількості нейронів у базальних відділах головного мозку, особливо у ділянці базального ядра Мейнерта, де розташовані нейрони, що продукують ацетилхолін. При ХА в кіркових відділах зменшується також кількість холінергічних рецепторів, знижується активність ацетилхолінестерази (АХЕ) і зменшуються захоплення холіну, а також холінергічні кортикальні проєкції [13, 15, 19, 22].

© І. Ф. Рожелюк, 2013

Накопичені дані зумовили розробку препаратів, спрямованих на підвищення активності холінергічної системи головного мозку, зокрема, на збільшення рівня ацетилхоліну за рахунок зменшення його руйнування або стимуляції виділення синаптичного ацетилхоліну, а також активації ацетилхолінових, мускаринових та нікотинових рецепторів. Найпоширенішим підходом до лікування є збільшення концентрації ацетилхоліну шляхом інгібування АХЕ — ферменту, який здійснює його гідроліз [1, 2, 9, 11, 16, 19].

Донепезилу гідрохлорид був другим після такрину центральним інгібітором АХЕ, введеним у клінічну практику [19]. Цей препарат є специфічним зворотним інгібітором АХЕ і характеризується наявністю мінімальних холінергічних побічних ефектів, переважно з боку шлунково-кишкового тракту, та відсутністю гепатотоксичної дії [6, 7, 26].

За деякими експериментальними даними, додатковим механізмом дії донепезилу гідрохлориду може бути його здатність підвищувати щільність Н-холінорецепторів у корі головного мозку [19]. Дія на пресинаптичні Н-холінергічні рецептори спричиняє активацію інших нейротрансмітерних систем, а також зменшує токсичну дію  $\beta$ -амілоїду на нейрони [13]. Показано, що донепезил здатний зменшувати пошкодження кіркових нейронів, спричинене глутаматергічною ексайтотоксичністю, а також запобігати загибелі нейронів, пов'язаній з механізмом апоптозу [29].

У літературі згадується про значні труднощі, пов'язані з наявністю хворих з незначним ефектом лікування (non responders) [9, 19]. За даними різних авторів, частка таких варіює від 40 до 60 % [9, 31, 32].

Відомо, що клінічний ефект донепезилу відрізняється залежно від того, в якій етнічній групі його застосовують. Так, дослідження, проведене в Японії, виявило значну ефективність цього препарату навіть у невеликих дозах. Можливо, це пов'язано з низькою частотою виявлення гена ApoE  $\epsilon$ 4 і відмінностями в активності ферментів, які метаболізують інгібітори АХЕ (зокрема, цитохром P450) у цій популяції [32]. В Японії препарат рекомендують до використання в менших дозах, ніж в інших країнах [20].

Прогнозування можливої терапевтичної відповіді на той чи інший вид лікарського впливу належить до актуальних проблем клінічної медицини.

**Мета роботи** — вивчити ефективність лікування донепезилом гідрохлоридом (Альмер, Actavis) хворих похилого віку на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу.

### Матеріали і методи

У клінічне дослідження залучено 38 хворих із синдромом деменції. Курсове лікування пройшли 30 осіб. При аналізі ефективності враховували дані всіх пацієнтів, які завершили 3-місячне досліджен-

ня. Середній вік хворих становив  $(71,03 \pm 1,20)$  року. Чоловіків було 16, жінок — 14.

Середній бал за даними тесту MMSE —  $(21,60 \pm 0,40)$  бала. Середня тривалість навчання —  $(14,36 \pm 0,33)$  року.

За етіологією розподіл хворих був таким: 16 хворих із синдромом деменції вірогідно альцгеймерівського типу та 14 — з вірогідною судинною деменцією. Враховуючи спільність патогенетичних механізмів, чинників ризику та значної поширеності як хвороби Альцгеймера, так і цереброваскулярної патології у пацієнтів похилого віку, у хворих на судинну деменцію ураження головного мозку може мати змішаний характер.

Діагноз синдрому деменції та його тип встановлено на підставі результатів загальноклінічного, клініко-неврологічного, експериментально-психологічного (MMSE, ADAScog), нейровізуалізаційного (КТ/МРТ головного мозку) обстеження, шкали Хачинського та критеріїв МКХ-10, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN [3, 7, 27]. Дані анамнезу і загальноклінічного обстеження свідчили про відсутність інтоксикації, об'ємного процесу головного мозку, метаболічного чи системного захворювання, які могли б бути причиною порушення церебральних функцій. Комплексне обстеження пацієнтів проводили до початку прийому препарату (візит 0), через 1 міс (візит 2), через 2 міс (візит 3), через 3 міс (візит 4).

Донепезилу гідрохлорид призначали у дозі 5 мг один раз на добу протягом першого місяця, потім дозу збільшували до 10 мг/добу. Курс лікування — 3 міс. Пацієнти з хронічними захворюваннями отримували супутню базову терапію, схема якої не змінювалася протягом одного місяця до початку і під час дослідження. Методи дослідження: загальноклінічне обстеження (електрокардіографія (ЕКГ), лабораторні тести); дослідження неврологічного статусу; експериментально-психологічні тести; КТ/МРТ головного мозку; комп'ютерна електроенцефалографія (КЕЕГ).

Ефективність лікування донепезилом гідрохлоридом оцінювали за допомогою нейропсихологічних методик: MMSE, шкали ADAScog, батарея тестів на лобну дисфункцію. Для оцінки поведінкових характеристик застосовували нейропсихіатричний опитувальник (НПО, Neuropsychiatric Inventory). Функціональні здібності оцінювали за допомогою опитувальника ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Society — Activities of Daily Living). Для оцінки когнітивних порушень використовували тест MMSE (Mini Mental State Examination), який складається з низки субтестів, що дають змогу швидко та ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, сприйняття, увагу, стан короткотривалої та тривалої пам'яті, функцію мови, гнозису та праксису. Сума балів за субтестами становить загальний бал MMSE [22]. Оцінка від 30 до 28 балів відповідає умовній нормі, від 27 до 24 балів — помірним когнітивним порушенням, нижче за 24 бали — деменції.

Шкала ADAScog (Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive) — найчастіше використовуваний інструмент для вивчення ефективності лікарських засобів для лікування деменції в клінічних дослідженнях [28]. Шкалу ADAScog розроблено як батарею тестів для оцінки когнітивних функцій, які переважно страждають при ХА. ADAScog включає субтести на: 1) чіткість формулювань; 2) розуміння мовлення; 3) запам'ятовування інструкцій; 4) утруднення при підборі слів; 5) виконання усних команд; 6) найменування; 7) конструктивний праксис; 8) ідеаторний праксис; 9) орієнтацію; 10) згадування слів; 11) впізнавання слів. Загальна оцінка для батареї тестів ADAScog — від 0 балів (відсутність порушень) до 70 балів (максимально виражені порушення).

Для оцінки порушень виконавчих функцій використовували батарею тестів на лобну дисфункцію Дюбуа [21]. У батарею тестів входять завдання на оцінку здатності до концептуалізації, швидкості мовлення, динамічного праксису, простої та складної реакції вибору, дослідження хапальних рефлексів.

У дослідженнях для оцінки поведінкових характеристик широко застосовують НПО, розроблений J. L. Cummings (1994) для пацієнтів з когнітивними розладами [18]. Важливим методологічним принципом опитувальника є одночасна оцінка як частоти, так і вираженості кожного з оцінюваних 12 психопатологічних станів: маячні ідеї, галюцинації, збудження/агресія, депресія/дисфорт, тривога, ейфорія, апатія, розгальмованість, дратівливість, емоційна лабільність, аномальна рухова активність, порушення сну/нічної поведінки, зміна апетиту/харчової поведінки. Відсутність симптому відповідає 0 балів, частоту кожного вияву оцінюють від 1 до 4 балів, вираженість кожного симптому — від 1 до 3 балів. Симптом вважають клінічно значущим, якщо його оцінка відповідає 4 балам і більше.

Опитувальник ADCS-ADL (містить 23 запитання) застосовують для оцінки функціональних здібностей хворих на деменцію. Кожен пункт ADL містить серію ієрархічних додаткових запитань, розташованих у порядку зменшення від найвищого рівня незалежного виконання кожного пункту ADL до повної втрати. Діапазон загальної суми балів опитувальника ADSC-ADL — від 0 (нижчий функціональний статус) до 78 (найвищий функціональний статус). Опитувальник заповнюють шляхом опитування особи, близької до пацієнта, щодо найбільш звичайних і постійних здібностей пацієнта протягом чотирьох попередніх тижнів [23].

Для оцінки біоелектричної активності головного мозку застосовано систему КЕЕГ NeuroCom, «ХАИ-МЕДИКА». Використовували 19 хлор-срібних електродів, які розташовували відповідно до міжнародної системи «10—20» з референтним електродом на мочках вух. Спектральний аналіз ЕЕГ проведено за алгоритмом швидкого перетворення

Фур'є. Параметри спектра розраховано для всього запису з усередненням за 9—10 епохами. Розмір епохи становив 4 с. Потужність спектра всередині полоси розраховували інтегруванням щільності потужності спектра за відповідним діапазоном частот. Параметри хвиль визначали у таких діапазонах частот (Гц):  $\delta$  (1,5—3,9),  $\theta$  (4,0—7,9),  $\alpha$  (8—13),  $\beta$  (14—35). Для оцінки вираженості змін КЕЕГ до і після прийому препарату проведено оцінку спектральних коефіцієнтів — співвідношень абсолютних значень потужності  $\alpha/\theta$ ,  $\alpha/\delta$ ,  $\alpha/(\theta + \delta)$  та  $(\alpha + \beta)/(\theta + \delta)$  ритмів [24].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета Microsoft Excel 97, Statistica for Windows 6.0. Розраховано середні значення показників та похибку середніх ( $M \pm m$ ). Використовували параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні (критерії Манна — Уїтні, Вілкоксона) методи обробки інформації.

### Результати та обговорення

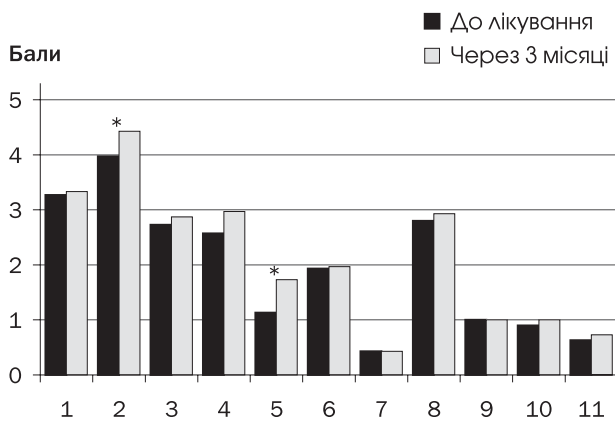
При первинному обстеженні хворі на початкову деменцію при ХА скаржилися переважно на порушення пам'яті і зниження професійної діяльності. Частина хворих на ХА скарг не мали, інформацію про наявність і характер порушень отримано в їх родичів. Хворі на судинну деменцію мали велику кількість соматичних скарг, які переважали у загальній картині захворювання.

У неврологічному статусі хворих переважно відзначали: центральну недостатність лицьового нерва (67%), рефлекс орального автоматизму (67%), анізорефлексію сухожилкових та періостальних рефлексів (50%), патологічні рефлексі згинальної та розгинальної груп (67%), статокординаторні порушення (60%).

Згідно з результатами МРТ/КТ досліджень головного мозку, в пацієнтів з деменцією альцгеймерівського типу спостерігали атрофічні зміни різного ступеня вираженості, розширення бічних і III шлуночків, а також розширення субарахноїдальних просторів, поодинокі ділянки лейкоареозу перивентрикулярно та/або в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальній корі. У хворих на судинну деменцію, за даними МРТ/КТ головного мозку, виявлено численні ділянки лейкоареозу перивентрикулярно та/або в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальній корі; вогнища ішемії в медіальних відділах скроневих часток, таламусі, в окремих випадках спостерігали лакунарні вогнища, а також атрофічні зміни.

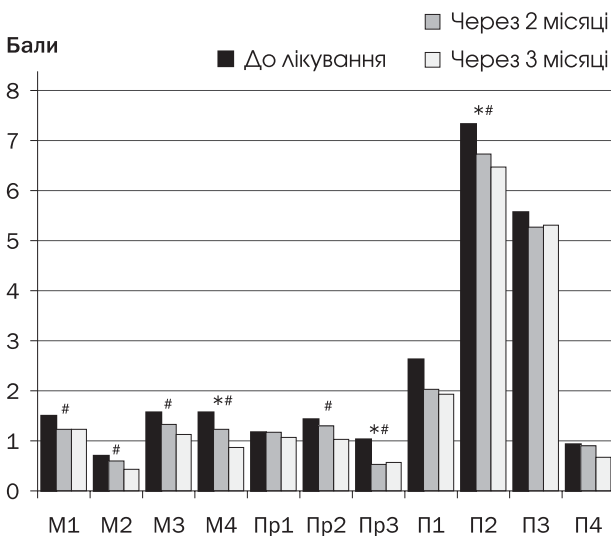
Нейропсихологічні дослідження підтвердили наявність синдрому деменції із середнім балом за даними тесту MMSE ( $21,37 \pm 0,37$ ) бала.

Когнітивний статус поліпшувався зі збільшенням тривалості лікування. Так, порівняно з вихідними показниками після закінчення курсу лікування виявлено позитивну динаміку загальної оцінки тесту MMSE (до лікування —  $21,37 \pm 0,37$ ) бала,



\* Різниця між показниками до лікування та через 3 міс лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 1.** Динаміка показників субтестів MMSE у хворих на деменцію під впливом лікування донепезилом гідрохлоридом, бали: 1 — орієнтування в часі; 2 — орієнтування в просторі; 3 — запам'ятовування трьох слів; 4 — увага і рахунок; 5 — відтворення слів; 6 — найменування; 7 — повторення речення; 8 — виконання завдання з трьох етапів; 9 — виконання написаного завдання; 10 — написання простого речення; 11 — копіювання малюнка



\* Різниця між показниками до лікування та через 2 міс лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

# Різниця між показниками до лікування та через 3 міс лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

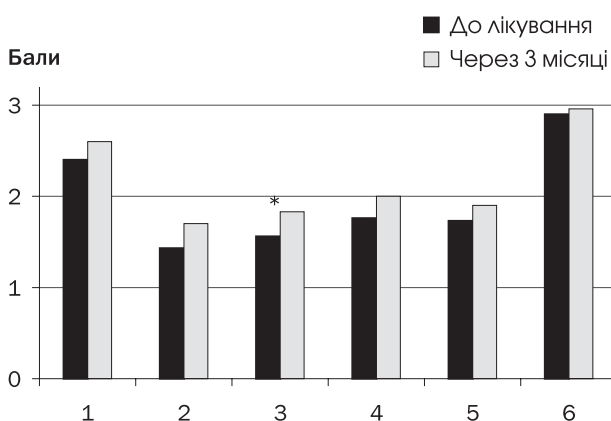
**Рис. 2.** Динаміка показників тестів шкали ADAScog у хворих на деменцію під впливом лікування донепезилом гідрохлоридом, бали: M — мова (M1 — «чіткість формулювань», M2 — «розуміння усного мовлення», M3 — «ускладнення при підборі слів», M4 — «найменування»); Пр — праксис (Pr1 — «виконання завдань», Pr2 — «конструктивний праксис», Pr3 — «ідеаторний праксис»); П — пам'ять (P1 — «орієнтація», P2 — «згадування слів», P3 — «впізнання слів», P4 — «запам'ятовування інструкцій»)

після лікування —  $(23,30 \pm 0,49)$  бала;  $p < 0,01$ ). Позитивні зміни відбувалися за рахунок субтестів «орієнтування в місці» ( $p < 0,05$ ), «відтворення слів після відволікання уваги» ( $p < 0,01$ ) та «написання простого речення» ( $p = 0,083$ ) (рис. 1).

Поліпшення когнітивного статусу під впливом терапії донепезилом гідрохлоридом виявлялося також у зменшенні загального бала за шкалою ADAScog (до лікування —  $(25,47 \pm 1,29)$  бала, після лікування —  $(20,83 \pm 1,19)$  бала;  $p < 0,05$ ). При аналізі окремих субтестів через 2 міс терапії достовірну позитивну динаміку відзначено в субтестах: «найменування» ( $p < 0,05$ ), «ідеаторний праксис» ( $p < 0,05$ ), «згадування слів» ( $p < 0,05$ ). Через 3 міс прийому препарату вірогідні позитивні зміни спостерігали вже в більшій кількості субтестів шкали, а саме: за усіма складовими тесту мови ( $p < 0,05$ ), праксису («конструктивний та ідеаторний праксис» ( $p < 0,05$ )) та «згадування слів» ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

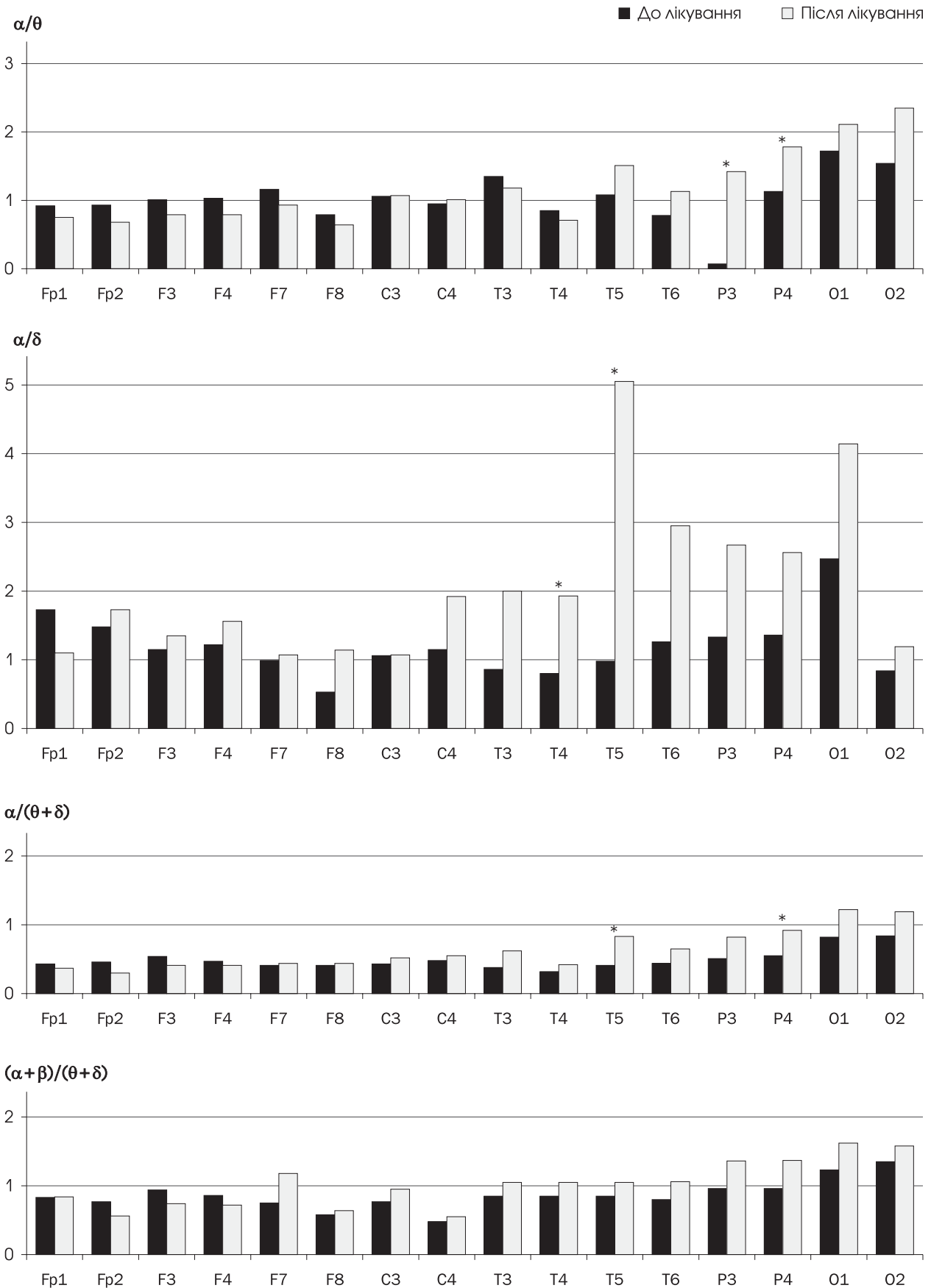
У дослідженні оцінювали порушення виконавчих функцій за допомогою батареї тестів на лобну дисфункцію (рис. 3). До лікування загальний бал становив  $(11,73 \pm 0,46)$  бала, після 3-місячної терапії —  $(13,16 \pm 0,44)$  бала ( $p < 0,01$ ), переважно за рахунок поліпшення виконання субтесту «динамічний праксис» ( $p < 0,05$ ) та позитивної тенденції показників субтестів «концептуалізація» ( $p = 0,06$ ) і «швидкість мовлення» ( $p = 0,06$ ).

Про поліпшення функціонального стану головного мозку свідчили позитивні зміни біоелектричної активності головного мозку після 3-місячного



\* Різниця між показниками до лікування та через 3 міс лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

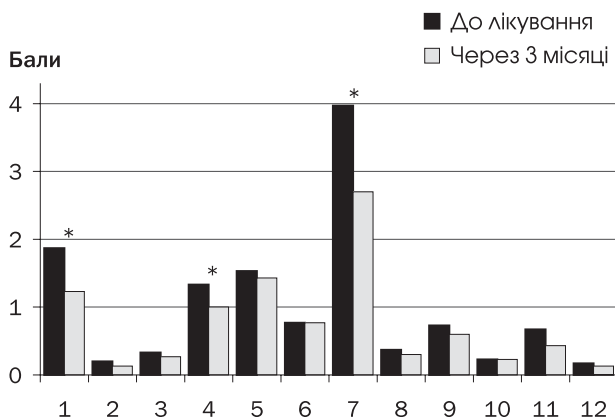
**Рис. 3.** Динаміка показників батареї тестів на лобну дисфункцію у хворих на деменцію під впливом лікування донепезилом гідрохлоридом, бали: 1 — концептуалізація; 2 — швидкість мовлення; 3 — динамічний праксис; 4 — проста реакція вибору; 5 — ускладнена реакція вибору; 6 — дослідження хапальних рефлексів



\* Різниця між показниками до лікування та через 3 міс лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Рис. 4. Динаміка коефіцієнтів спектральної потужності основних ритмів ЕЕГ у хворих на деменцію під впливом лікування донепезилом гідрохлоридом





\* Різниця між показниками до лікування та через 3 міс лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 5.** Динаміка показників субтестів НПО у хворих із синдромом деменції під впливом лікування донепезилом гідрохлоридом: 1 — маячні ідеї; 2 — галюцинації; 3 — збудження; 4 — депресія; 5 — тривога; 6 — манія/ейфорія; 7 — апатія; 8 — розгальмованість; 9 — роздратованість; 10 — аномальна рухова активність; 11 — нічна поведінка; 12 — апетит

курсу лікування донепезилом гідрохлоридом. За даними КЕЕГ виявлено, що під впливом лікування донепезилом гідрохлоридом достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшувалося значення коефіцієнтів  $\alpha/\theta$  та  $\alpha/(\theta + \delta)$  у скроневих відведеннях. У тим'яних відведеннях з обох боків зростання величини коефіцієнтів  $\alpha/\theta$  та  $(\alpha + \beta)/(\theta + \delta)$  спостерігали на рівні тенденції ( $0,05 < p < 0,1$ ) (рис. 4).

На тлі проведеного курсу терапії у хворих відбувалися зміни низки поведінкових характеристик, про що свідчило зменшення загального бала НПО (до лікування —  $(11,33 \pm 0,86)$  бала, після лікування —  $(8,67 \pm 0,67)$  бала;  $p < 0,05$ ), вірогідно за субтестами «маячні ідеї» ( $p < 0,05$ ), «депресія» ( $p < 0,05$ ), «апатія» ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

## Література

1. Бачинская Н. Ю. Болезнь Альцгеймера // *Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия*. — 2011. — № 2/1. — С. 14—23.
2. Бачурин С. О., Воронина Т. А., Гаврилова С. И. и др. Современные подходы к лечению болезни Альцгеймера // *Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты*. — М., 2010. — 447 с.
3. Власенко А. Г., Иллариошкин С. Н. Нейровизуализация в дифференциальной диагностике деменций // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2012. — № 6. — С. 86—89.
4. Гаврилова И. С. ApoE генотип и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера // *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*. — 2005. — Т. 105, № 4. — С. 27—34.
5. Гехт А. Б. Болезнь Альцгеймера и другие деменции // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2009. — Спецвыпуск. — С. 17—20.

У процесі лікування родичі пацієнтів відзначали поліпшення їхньої повсякденної активності, що супроводжувалося вірогідним ( $p < 0,05$ ) зростанням загального бала (з 60,27 до 62,30 бала) за опитувальником ADCS-ADL.

У 2 (5,2%) хворих виникло побічне явище у вигляді головного болю, ще у 2 (5,2%) — зниження артеріального тиску і явища брадикардії, внаслідок чого пацієнти припинили прийом препарату. Не з'явилися на повторні обстеження через сімейні обставини 4 (10,5%) пацієнти.

Обстежені пацієнти залежно від відповіді на терапію донепезилом гідрохлоридом були розподілені на дві групи: перша (20 (67%) осіб) — з вираженою позитивною відповіддю на лікування, яка відповідає визначенню responders (зниження загального бала за шкалою ADAScog на 4 бали і більше), друга (10 (33%) пацієнтів) — з менш вираженим ефектом (non responders) [9, 30, 32]. У 6 (20%) хворих спостерігали стабілізацію процесу, а у 4 (13%) — прогресування когнітивного дефіциту. На сьогоднішній день при лікуванні когнітивних порушень на стадії деменції досягнення стабілізації процесу також можна вважати позитивним ефектом.

## Висновки

Курсове лікування препаратом Альмер (інгібітором АХЕ) хворих похилого віку на початкових стадіях деменції позитивно впливає на їх загальний стан, функцію пам'яті, мови, праксис, а також поведінкові характеристики. У процесі лікування родичі пацієнтів відзначали поліпшення їхньої повсякденної активності. Зміни параметрів КЕЕГ (достовірно зростання величини коефіцієнтів  $\alpha/\theta$ ,  $\alpha/(\theta + \delta)$  та  $(\alpha + \beta)/(\theta + \delta)$  у низці відведень) розцінено як результат позитивного впливу препарату на біоелектричну активність головного мозку. Донепезилу гідрохлорид показав добру ефективність, переносність та безпечність при лікуванні осіб похилого віку із синдромом деменції альцгеймерівського і судинного типу на початкових стадіях.

6. Захаров В. В. Деменция: этиология, диагностика, лечение // *Тер. арх.* — 2007. — № 8. — С. 85—88.
7. Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. — М.: Медпресс-информ, 2011. — 127 с.
8. Мищенко Т. С., Дмитриева Е. В. Сосудистая деменция: диагностика, лечение, профилактика // *Международ. неврол. журн.* — 2006. — № 2 (6). — С. 16—22.
9. Преображенская И. С. Экселон в терапии болезни Альцгеймера // *Неврол. журн.* — 2008. — Т. 13, № 6. — С. 51—58.
10. Слободин Т. Н. Деменции нейродегенеративного происхождения (подходы к диагностике и лечению) // *Укр. неврол. журн.* — 2012. — № 3. — С. 2—19.
11. Яхно Н. Н., Преображенская И. С. Лечение нейродегенеративных деменций // *Consilium Medicum*. — 2004. — Т. 6, № 12. — С. 935—943.

12. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer's disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // *Alzheimer's Dis. Assoc. Disord.* — 2002. — Vol. 16. — P. 203—212.
13. Benarroch E. E. Acetylcholine in the cerebral cortex: Effects and clinical implications // *Neurology.* — 2010. — Vol. 75. — P. 659—665.
14. Bizarro A., Marra C., Acciarri A. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2005. — Vol. 20 (4). — P. 254—261.
15. Bourin M., Ripoli N., Dailly E. Nicotinic receptors and Alzheimer's disease // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2003. — Vol. 19, N 3. — P. 1—9.
16. Brown D., Chisholm J. A., Owens J. et al. Acetylcholine muscarinic receptors and response to anticholinesterase therapy in patients with Alzheimer's disease // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* — 2003. — Vol. 30 (2). — P. 296—300.
17. Corder E. H., Caskey J. Early intervention in Alzheimer disease: The importance of APOE4 plus family history // *Neurology.* — 2009. — Vol. 73. — P. 2054—2055.
18. Cummings J., Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // *Neurology.* — 1996. — Vol. 47. — P. 876—883.
19. Delrieu J., Piau A., Caillaud C. et al. Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease. Role of pharmacotherapy // *CNS Drugs.* — 2011. — Vol. 25. — P. 213—226.
20. Dooley M., Lamb H. M. Donepezil. A review of its use in Alzheimer's disease // *Drugs & Aging.* — 2000. — Vol. 16. — P. 199—226.
21. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB. A frontal assessment battery at bedside // *Neurology.* — 2000. — Vol. 55. — P. 1621—1626.
22. Fisher A. Cholinergic modulation of amyloid precursor protein processing with emphasis on M1 muscarinic receptor: perspectives and challenges in treatment of Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* — 2012. — Vol. 120. — P. 22—33.
23. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.* — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.
24. Galasko D. et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 1997. — Vol. 11, N 2. — P. 33—39.
25. Ghorbanian P., Devillbiss D.M., Verma A. et al. Identification of Resting and Active State EEG Features of Alzheimer's Disease using Discrete Wavelet Transform // *Ann. Biomed. Eng.* — 2013. — Vol. 41 (6). — P. 1243—1257.
26. Piau A., Nourhashmi F., Hein C. et al. Progress in the development of new drugs in Alzheimer's disease // *J. Nutr. Health Aging.* — 2011. — Vol. 15 (1). — P. 45—57.
27. Roman G. C., Tatemichi T. K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS—AIREN International Workshop // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43 (2). — P. 250—260.
28. Rosen W. G. A new rating scale for Alzheimer's disease // *Am. J. Psychiatry.* — 1984. — Vol. 4. — P. 1356—1364.
29. Takada Y., Yonezawa A., Kume T. et al. Nicotinic acetylcholine mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 306. — P. 772—777.
30. Winblad B., Wimo A., Engedal K. et al. A 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2006. — Vol. 21. — P. 353—363.
31. Yang Y. H., Chen C. H., Chou M. C. et al. Concentration of donepezil to the cognitive response in Alzheimer disease // *Clin. Psychopharmacol.* — 2013. — Vol. 33 (3). — P. 351—355.
32. Zhong Y., Zheng X., Miao Y. et al. Effect of CYP2D6\*10 and APOE polymorphisms on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease // *Am. J. Med. — Sci.* — 2013. — Vol. 345 (3). — P. 222—226.

И. Ф. РОЖЕЛЮК

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев

## Клинико-нейропсихологическая и нейрофизиологическая эффективность лечения донепезилом гидрохлоридом больных пожилого возраста на начальных стадиях деменции альцгеймеровского и сосудистого типа

**Цель** — изучить эффективность лечения донепезилом гидрохлоридом (Альмер, Actavis) пациентов пожилого возраста на начальных стадиях деменции альцгеймеровского и сосудистого типа.

**Материалы и методы.** В 3-месячное клиническое исследование было включено 38 больных пожилого возраста (средний возраст —  $71,03 \pm 1,20$  года) с синдромом деменции. Всем пациентам проводили клинико-неврологическое, лабораторное, инструментальное (ЭКГ, КТ/МРТ головного мозга, КЭЭГ) и нейропсихологическое исследование.

**Результаты.** Установлено, что курсовое лечение препаратом Альмер пациентов пожилого возраста на начальных стадиях деменции положительно влияет на их общее состояние, функцию памяти, речи, праксис, а также поведенческие характеристики, способствует улучшению повседневной активности, сопровождается положительными изменениями биоэлектрической активности головного мозга.

**Выводы.** Выявлена хорошая эффективность, переносимость и безопасность донепезила гидрохлорида при лечении пациентов пожилого возраста с синдромом деменции на начальных стадиях. Препарат Альмер может быть рекомендован как препарат выбора при терапии когнитивных нарушений на начальных стадиях деменции альцгеймеровского и сосудистого типа.

**Ключевые слова:** деменция, возраст, лечение, донепезила гидрохлорид, Альмер.

I. F. ROZELIUK

D. F. Chebotarev State Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv

## Clinical, neuropsychological and neurophysiological effectiveness of donepezil hydrochloride treatment for elderly patients in the mild stage of Alzheimer and vascular dementia types

**Objective** — to study the effectiveness of donepezil hydrochloride (*Almer, Actavis*) for elderly patients in the mild stage of Alzheimer and vascular dementia types.

**Methods and subjects.** The 3-month clinical study included 38 elderly patients (mean age —  $(71.03 \pm 1.20)$  years) with dementia. All patients underwent clinical, neurological, laboratory, instrumental (electrocardiography, CT/MRI brain, qEEG) and neuropsychological examination.

**Results.** It was found that the treatment with *Almer* for elderly patients in the mild stages of dementia has a positive effect on their overall condition, the function of memory, language, praxis, and behavioral characteristics, improves patients' daily activities, is accompanied by a positive changes on the bioelectric activity of the brain.

**Conclusions.** The results indicate good effectiveness, tolerability and safety of donepezil hydrochloride in the treatment of elderly patients with dementia syndrome in the mild stages. *Almer* can be recommended as one of the drugs of choice treatment of cognitive impairment in the mild stages of Alzheimer and vascular dementia types.

**Key words:** dementia, age, treatment, donepezil hydrochloride, *Almer*. □