

УДК 616.89-008.454-036-06-085.355

МАРЦЕНКОВСЬКИЙ І.А.<sup>1</sup>, КАЗАКОВА С.Е.<sup>2</sup>, МАРЦЕНКОВСЬКА І.І.<sup>1</sup><sup>1</sup> Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології, м. Київ<sup>2</sup> Луганський державний медичний університет

## ДЕМЕНЦІЇ ЯК КОМОРБІДНІ ПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ (ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ТЕРАПІЇ ІНГІБІТОРАМИ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ)

**Резюме.** Стаття присвячена питанням терапії деменцій як змішаних станів різного генезу з поліморфною нейрокогнітивною, поведінковою, нейропсихіатричною симптоматикою. На основі аналізу літературних даних та результатів власних досліджень показано, що монотерапія деменцій інгібіторами холінестерази забезпечує уповільнення зниження психічних функцій в умовах прогресуючого патологічного процесу. Донепезил при легких та середньотяжких деменціях у короткостроковій перспективі покращує когнітивне функціонування, повсякденну діяльність і сприяє редукції нейропсихіатричних розладів.

**Ключові слова:** деменція, інгібітори холінестерази, донепезил, когнітивні порушення, повсякденна діяльність, нейропсихіатричні розлади.

За віковим складом населення Україна є однією з найбільш «літніх» не лише серед країн, що утворилися після розпаду СРСР, але й Східної Європи в цілому. Частка осіб пенсійного віку в Україні становить 23–25 % від усієї популяції, згідно з прогнозами демографів, до 2025 р. цей показник перевищить 30 % [1]. Доведено, що поширеність деменції серед чоловіків і жінок у віковій групі 60–64 роки становить 0,4 % з подвоєнням цього показника кожні 5 років після 65 років [2]. Тому проблема своєчасної діагностики та ефективного лікування деменцій різного генезу для вітчизняної медицини має особливу значущість.

Згідно з даними офіційної медичної статистики, в Україні налічується лише 49 тисяч пацієнтів із діагнозом «деменція», включаючи хворобу Альцгеймера, судинні та змішані деменції. Проте якщо спиратися на статистичні дані ВООЗ, у нашій країні 16 % (8,5 млн) популяції — люди віком  $\geq 65$  років, серед яких близько 800 тисяч можуть мати деменцію. Це дозволяє припустити, що у понад 750 тисяч літніх людей захворювання не діагностоване.

У рамках скринінгового дослідження поширеності деменції в осіб віком понад 60 років, проведеного на київській популяції літніх людей, встановлено, що дійсна частота деменцій — 10,4 % [3], тобто приблизно відповідає показникам поширеності у розвинутих країнах.

В Україні серед випадків захворювання 42 % припадає на судинну деменцію [4], поширеність якої переважає таку хвороби Альцгеймера, що пов'язано з високою частотою цереброваскулярної патології й меншою тривалістю життя порівняно з розвиненими країнами.

Це дозволяє припустити, що значна частина населення України просто не доживає до віку маніфестації хвороби Альцгеймера.

Проте, на нашу думку, можливі й інші пояснення розбіжностей українських та європейських даних медичної статистики. В українській клінічній практиці діагностичний процес певною мірою викривлюється внаслідок переоцінки ролі судинних факторів і недооцінки загальної дегенеративної природи деменцій.

У спеціальному дослідженні, присвяченому порушенням пам'яті при старінні, у 38 % пацієнтів із

### Адреса для листування з авторами:

Марценковський Ігор Анатолійович  
04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 103  
Український науково-дослідний інститут соціальної  
і судової психіатрії та наркології

© Марценковський І.А., Казакова С.Е.,  
Марценковська І.І., 2014

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

деменцією були діагностовані хвороба Альцгеймера та інфаркти, у 30 % — виключно хвороба Альцгеймера, 12 % страждали від судинної деменції, 12 % — від хвороби Альцгеймера, що поєднувалася з хворобою Паркінсона або з деменцією з тільцями Леві при автопсії [5].

Не зупиняючись детально на сучасних концепціях етіології та патогенезу деменцій, відзначимо лише, що провідним нейрохімічним механізмом розвитку як хвороби Альцгеймера, так і змішаних нейродегенеративно-судинних форм є виражена дегенерація холінергічних нейронів і, відповідно, значне зниження вмісту ацетилхоліну в корі і підкіркових структурах мозку [6]. Відновлення концентрації ацетилхоліну в мозку сприяє росту нейронів і збільшенню щільності синапсів, тобто має виражений нейропластичний ефект. Це дозволяє говорити про холінергічну фармакотерапію як патогенетично обґрунтований метод лікування хвороби Альцгеймера та інших форм деменцій [7–9].

Сформована низка можливих моделей холінергічної терапії, проте більшість із них не пройшли випробування клінічною практикою.

Теоретично для підвищення холінергічної активності в уражених зонах мозку можуть застосовуватися кілька груп препаратів: 1) попередники ацетилхоліну (холін, лецитин, альфосцерат холіну тощо); 2) препарати, що сприяють вивільненню ацетилхоліну в синапсі, насамперед блокатори калієвих каналів (лінопірдин, безипірдин, іпідакрин тощо); 3) агоністи М- і Н-холінергічних рецепторів, здатні імітувати дію ацетилхоліну на постсинаптичні рецептори; 4) інгібітори холінергічних рецепторів, що блокують розпад ацетилхоліну; 5) трофічні чинники, що підвищують життєздатність холінергічних нейронів. У рамках нейропротекторного підходу й концепції антиоксидантної терапії розглядалася можливість застосування вітаміну Е, проте результати контрольованих досліджень продемонстрували, що прийом  $\alpha$ -токоферолу не забезпечує значущого впливу на когнітивну сферу хворих із деменціями. Лікарські засоби, що впливають на пресинаптичну ланку холінергічної нейромедіації шляхом стимуляції біосинтезу ацетилхоліну, також не виправдали покладених на них надій [11, 12]. У цей час ведеться розробка селективних агоністів постсинаптичних М1- та Н-холінергічних рецепторів, проте говорити про їх широке впровадження в клінічну практику поки передчасно [8].

Відтепер саме інгібітори ацетилхолінергічних рецепторів виявилися єдиною групою лікарських засобів, що задовольняють потреби доказової медицини при терапії деменцій, тобто здатні забезпечити клінічно значущий терапевтичний ефект при прийнятному рівні побічних ефектів [13, 14].

Наслідком інгібування активності ацетилхолінергічних рецепторів є підвищення синаптичної концентрації

медіатора і, відповідно, посилення фізіологічних ефектів, опосередкованих взаємодією ацетилхоліну з постсинаптичними холінергічними рецепторами. Слід окремо підкреслити, що цей спосіб стимуляції нейромедіації певною мірою є більш фізіологічним, ніж прямий екзогенний вплив на рецепторні структури і більшою мірою дозволяє регулювати ступінь бажаного ефекту, а значить, забезпечувати більш прогнозований результат лікування.

Крім того, під впливом інгібіторів ацетилхолінергічних рецепторів знижується підвищена активність глутаматергічної нейромедіації і, відповідно, блокується інша важлива ланка патогенезу деменцій, пов'язана з надмірною активацією глутаматергічних процесів у мозку [15], гальмується утворення амілоїду в мозку, інгібуються запальні процеси, що має важливе значення для дегенеративної та судинної патології, посилюються процеси перфузії в мозку, сповільнюється атрофія коркових структур мозку [8, 16, 17]. Таким чином, інгібітори холінергічних рецепторів можуть розглядатися як препарати не лише для замісної, а й патогенетичної, модифікуючої хворобу терапії [8].

Для лікування деменцій переважно застосовуються три препарати з групи інгібіторів холінергічних рецепторів: галантамін, донепезил і ривастигмін. З цих препаратів донепезил відрізняється найбільш селективним механізмом дії; галантамін додатково модулює Н-холінергічні рецептори; ривастигмін одночасно з ацетилхолінергічною блокує бутирилхолінергічний рецептор. Остання відіграє важливу роль у деградації ацетилхоліну у фізіологічних умовах і при розвитку деменцій [17, 18].

З метою оптимізації надання допомоги пацієнтам із деменціями та їх сім'ям розроблені численні клінічні рекомендації. Одним з останніх документів є оновлена версія 4-ї Канадської консенсусної конференції з діагностики та лікування деменцій (CCCDTD, 2012). У додатку до журналу *Alzheimer's Research & Therapy* (2013) був поданий огляд цих рекомендацій [19].

Відповідно до консенсусу, всі три інгібітори холінергічних рецепторів — ривастигмін, донепезил і галантамін — ефективні при хворобі Альцгеймера (від легкої до тяжкої форми). Рекомендується пробний метод вибору препарату для більшості пацієнтів із хворобою Альцгеймера з опорою на їх індивідуальну переносимість, легкість застосування, особливості фармакокінетики та фармакодинаміки [19].

Інгібітори холінергічних рецепторів також рекомендовані як варіант лікування хвороби Альцгеймера з коморбідною цереброваскулярною патологією, деменції, пов'язаної з хворобою Паркінсона [19]. У ряді відкритих досліджень продемонстрована ефективність інгібіторів холінергічних рецепторів при посттравматичній та алкогольній деменціях, Корсаковському амнестичному синдромі, когнітивних порушеннях у хворих із

розсіяним склерозом [4, 7, 20]. Згідно з рекомендаціями комісії експертів EFNS з діагностики та лікування деменції, інгібітори холінестерази віднесені до препаратів першої лінії при хворобі Альцгеймера, судинній деменції, деменції при хворобі Паркінсона й деменції з тільцями Леві (на стадії легкої та помірної тяжкості) [21].

Терапія деменцій інгібіторами холінестерази повинна бути безперервною. Припинення прийому препарату в пацієнтів із середньотяжкою формою хвороби Альцгеймера може привести до зниження пізнавальної функції і більшого функціонального погіршення порівняно з тривалою терапією (погіршити прогноз).

Підставами для рішення про припинення терапії інгібітором холінестерази можуть бути такі випадки: 1) пацієнт та/чи особа, яка приймає рішення, мають намір зупинити лікування, будучи обізнаними про ризик і користь продовження і припинення прийому лікарського засобу; 2) хворий не згоден із вибором терапії й неможливо змінити схему призначеного лікування, щоб виправити проблему; 3) під час лікування рівень погіршення в пізнавальній, повсякденного функціонування та/або поведінковій сферах є більш значним, ніж рівень зниження тих же функцій до початку терапії; 4) у пацієнта спостерігаються суттєві побічні ефекти, які безумовно або ймовірно пов'язані з прийомом лікарського засобу; 5) коморбідні захворювання роблять продовження використання препарату неприйнятно небезпечним або марним (наприклад, у невиліковного хворого або якщо деменція досягла стадії, при якій клінічна користь від тривалої терапії відсутня).

Якщо прийняте рішення припинити терапію через передбачувану відсутність ефективності, рекомендується знизити дозу, перш ніж відмінити препарат. У наступні 1–3 місяці необхідно обстежити пацієнта на наявність ознак значного зниження психічного функціонування. Якщо це відбувається, пропонується розглянути питання про відновлення терапії інгібітором холінестерази.

Якщо в пацієнта з хворобою Альцгеймера спостерігається коморбідна депресія, рекомендується пробна додаткова терапія антидепресантом. Трициклічні антидепресанти, яким властива центральна холінолітична дія, не рекомендовані. Недостатньо даних і для того, щоб рекомендувати або не рекомендувати використання селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну або тразодону. Проте в недавньому кокранівському огляді були зроблені висновки, що серотонінергічні антидепресанти і тразодон мають у літніх пацієнтів із депресіями кращу переносимість порівняно з плацебо і типовими/атиповими нейролептиками [22]. Низка контрольованих досліджень [23, 24] свідчить на користь застосування селективних інгібіторів зворотного захвату серотоні-

ну та норадреналіну (мілнаципрану, дулоксетину). На сьогодні недостатньо даних, щоб рекомендувати інгібітори холінестерази для лікування депресій при хворобі Альцгеймера як основну індикацію. Наш клінічний досвід свідчить, що в таких пацієнтів ефективною може бути монотерапія препаратами — блокаторами NMDA-рецепторів (мемантин).

З огляду на серйозну доказову базу застосування солі вальпроєвої кислоти вона не рекомендована при збудженні, агресії, змішаних і маніакальних розладах [25].

На сьогодні наявні дані, що дозволяють рекомендувати інгібітори холінестерази для лікування деменцій із психотичними симптомами як основну індикацію [26, 27]. Наш клінічний досвід засвідчує, що терапія донепезилом або комбінацією донепезилу й мемантину може бути ефективною для лікування психоневрологічних порушень при судинних деменціях, хворобі Альцгеймера. Рисперидон, оланзапін й арипіпразол рекомендовані при тяжкій агітації, агресії й галюцинаторно-маячній симптоматиці, що пов'язані з деменцією, насамперед у тих випадках, коли є високий ризик заподіяння пацієнтом шкоди собі та/або іншим людям [19]. Нині недостатньо доказів, щоб висловлюватися за або проти використання кветіапіну для корекції станів тяжкої агітації, агресії і психотичної симптоматики, асоційованих із деменцією. Необхідно зважити потенційну вигоду від застосування антипсихотиків із високим ризиком цереброваскулярних побічних ефектів і летальності в літніх людей.

Під нашим спостереженням були 11 пацієнтів (5 чоловіків і 6 жінок віком від 65 до 79 років, середній вік —  $72,6 \pm 7,6$  року). У 6 осіб була діагностована деменція легкого, у 5 — помірного ступеня. Давність захворювання коливалася від 1 до 5 років у 5, від 5 до 10 років — у 4, перевищувала 10 років — у 2 рандомізованих хворих.

Усі пацієнти мали цереброваскулярну патологію, 8 — у поєднанні з артеріальною гіпертензією. У 6 хворих в анамнезі спостерігалися гострі порушення мозкового кровообігу. Крім когнітивних порушень у неврологічному статусі рандомізованих пацієнтів були такі синдроми: цефалгічний — у 6, вестибуло-атактичний — у 5, кохлеовестибулярний — у 5, підкірковий — у 6, сенсомоторної недостатності — у 7 хворих, із них у 2 — легкий геміпарез; дизартрія мала місце у 2, псевдобульбарний синдром — у 2 пацієнтів. Депресивні порушення (легкі або середньотяжкі депресивні епізоди із соматичним синдромом або без нього) спостерігалися в 4, депресивно-поведінкові порушення — у 2 пацієнтів. У трьох рандомізованих нами пацієнтів відзначені транзиторні психотичні порушення з агітацією та порушеннями орієнтування в місці та часі у вечірні години та вночі.

Усі хворі отримували монотерапію донепезилом протягом дванадцяти тижнів. Препарат призначав-

ся в стартовій дозі 5 мг 1 раз на добу. Через чотири тижні прийому лікарського засобу дозу збільшували до 10 мг на добу.

Стан пацієнтів оцінювали до початку лікування, через місяць і три місяці терапії. Оцінювання включало дослідження неврологічного та психічного статусу, зокрема використання короткої шкали для оцінки психічного статусу (MMSE), нейропсихіатричної шкали (NPI) та шкали деменції Mattis (Mattis Dementia Rating Scale — MDRS). Загальне клінічне враження про зміни стану хворих було піддано формалізованій оцінці із застосуванням шкали CIBIC-Plus. Для оцінки безпеки застосування лікарського засобу фіксували всі небажані явища від прийому першої дози препарату до закінчення періоду спостереження.

Протягом 12 тижнів контрольованого клінічного спостереження у 5 з 6 (83,3 %) хворих спостерігали редукцію цефалгічної симптоматики, у 4 (66,7 %) зменшилася вираженість атактичних порушень, у 3 (50,0 %) пацієнтів припинилися скарги на запаморочення, у 8 (72,7 %) осіб зменшилися шум у вухах і тяжкість у голові.

При оцінці загального клінічного враження із застосуванням CIBIC-Plus позитивний ефект на момент завершення дослідження було відмічено у 81,8 % рандомізованих пацієнтів, при цьому в 45,5 % поліпшення було оцінене як помірне і значне. В одного пацієнта поліпшення не спостерігалось, в одного спостерігалось погіршення. Поліпшення стану при оцінці за CIBIC-Plus спостерігалось за рахунок як поліпшення когнітивного функціонування, так і покращення повсякденної активності. Спостерігалось мовленнєве і рухове поживлення, покращення зорово-моторної координації, поліпшення повсякденної активності, охайності. У всіх рандомізованих пацієнтів із легкою деменцією спостерігалось значне й помірно виражене поліпшення стану. У більшості хворих із середньотяжкою деменцією до завершення контрольованого дослідження спостерігалось мінімальне поліпшення стану.

Найбільш помітна динаміка простежувалася в когнітивній сфері, про що свідчили сумарні бали MMSE і MDRS.

У загальній вибірці рандомізованих хворих середні оцінки за MMSE становили: перед дослідженням — 15,0 (14÷20), через 4 тижні — 16,0 (14÷21), через 12 тижнів — 18,0 (16÷21). Відмінності вірогідні при порівнянні зі значеннями перед початком терапії (P 0,0028÷0,00047).

В осіб із легкою деменцією оцінки за MMSE становили: перед дослідженням — 21,0 (20÷22), через 4 тижні — 22,0 (21÷23), через 12 тижнів — 22,0 (21÷23). Відмінності вірогідні при порівнянні зі значеннями перед початком терапії (P 0,15057÷0,0156).

В осіб із середньотяжкою деменцією оцінки за MMSE становили: перед дослідженням — 14,0

(13÷15), через 4 тижні — 16,0 (15÷17), через 12 тижнів — 17,0 (15÷17). Відмінності вірогідні при порівнянні зі значеннями перед початком терапії (P 0,00123÷0,00143).

У загальній групі хворих вірогідне поліпшення середньої сумарної оцінки за MMSE було встановлено не лише після завершення пацієнтами дослідження, а й уже після закінчення четвертого тижня терапії стартовою дозою донепезилу. На час завершення контрольованого дослідження вірогідне поліпшення показників порівняно з вихідною оцінкою встановлено за пунктами «орієнтування в часі» та «орієнтування в місці».

Вірогідне покращення середньої сумарної оцінки за MMSE на час закінчення дослідження порівняно з початковими показниками спостерігалось у хворих як із легкою, так і середньотяжкою деменціями.

У хворих із легкою деменцією покращення на час закінчення дослідження досягнуто за пунктами MMSE «орієнтування в місці» й «увага і рахунок». Проте позитивна динаміка показників не сягала рівня вірогідності, мабуть, через малу кількість спостережень.

Установлена кореляція між тяжкістю деменції, визначеної за ступенем порушення діяльності в повсякденному житті за MMSE, та наявністю нейропсихіатричних симптомів за NPI (маячення, галюцинації, депресія, тривога (P < 0,05)). Терапія донепезилом супроводжувалася поліпшенням повсякденної діяльності та редукцією депресивної симптоматики, ажитації, психотичних симптомів в нічні години.

Із 11 хворих, які отримували терапію донепезилом, у жодному випадку не було серйозних небажаних явищ, що призвели до припинення прийому лікарського засобу. Небажані явища, як правило, спостерігалися протягом останнього місяця контрольованого дослідження. Найчастішим із них була нудота (трьох хворих); в одного пацієнта відзначалося запаморочення, в одного — підвищення артеріального тиску до 170/100 мм рт.ст., що було купіроване прийомом антигіпертензивних препаратів.

Наше дослідження демонструє одну з найбільш важливих клінічних особливостей донепезилу — ефективність як щодо деменції при хворобі Альцгеймера, так і при судинній деменції. Це важливо з урахуванням високої поширеності змішаних форм деменції і складності розмежування питомої ваги судинних і нейродегенеративних факторів у генезі кожного конкретного випадку. Отримані результати підтримують думку відносно того, що донепезил при легких та середньотяжких деменціях у короткостроковій перспективі не лише покращує когнітивне функціонування та повсякденну діяльність, а й викликає редукцію нейропсихіатричних розладів.

Можна сформулювати такі клінічні переваги донепезилу, що дозволяють рекомендувати його як препарат першого ряду вибору при деменціях: 1) широта клінічної дії (вплив на когнітивну, поведінкову, психоемоційну сфери); 2) ефективність при тривалій підтримуючій терапії; 3) позитивна дія, виявлена на підставі комплексу медичних і медико-соціальних критеріїв; 4) простота дозування й титрування; 5) можливість застосування в умовах поліпрагмазії (низький ризик взаємодії лікарських засобів); 6) добра переносимість, високий рівень безпеки застосування; 7) високий рівень комплаєнтності терапії, прихильності до лікарського засобу.

Таким чином, базисна терапія деменції інгібіторами холінестерази, зокрема донепезилом, попереджає подальше пошкодження мозку й забезпечує тривалу стабілізацію (щонайменше уповільнення зниження психічних функцій) в умовах прогресуючого патологічного процесу. Кінцевою метою такої терапії повинно бути поліпшення якості життя пацієнта. За даними Н. Хампель (2008), донепезил значно покращує якість життя пацієнтів із деменцією в різних вікових групах [28].

## Список літератури

1. Фойгт Н.А. Тривалість життя в похилому віці: еволюція, сучасність, перспективи. — К., 2002. — 298 с.
2. Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohort. *Neurologic Diseases in Elderly Research Group // Neurology*. — 2000. — Vol. 54. — P. 4-9.
3. Безруков В.В., Полохов А.М., Бачинская Н.Ю. и др. Распространенность деменции среди жителей г. Киева старшего возраста, скрининговое исследование 2001–2002 гг. // *Таврич. журн. психиат.* — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 47-51.
4. Мищенко Т.С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром // *НейроNews*. — 2009. — № 2/1. — С. 6-9.
5. Sonnen J.A., Larson E.B., Crane P.K. et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging // *Ann. Neurol.* — 2007. — Vol. 62. — P. 406-13.
6. *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics*. — N.Y. e.a.: John Wiley & Sons, 2001. — 852 p.
7. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Р., Зырянов С.Г. Рациональные фармакотерапевтические алгоритмы ведения пациентов с болезнью Альцгеймера // *Журн. неврол. психиат.* — 2010. — Т. 110, № 7. — С. 59-64.
8. Левада О.А. Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // *НейроNews*. — 2006. — № 1. — С. 18-22.
9. Левин О.С. Принципы долговременной терапии деменций // *Рус. мед. журн.* — 2007. — Т. 15, № 24. — С. 1772-1779.
10. Sano M., Ernesto C., Thomas R.G. et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study // New England J. of Medicine*. — 1997. — Vol. 336. — P. 1216-1222.
11. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 320 с.
12. Gauthier S. Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives // *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* — 2001. — Vol. 25. — P. 73-89.
13. Kadaszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P. et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials // *Brit. Med. J.* — 2005. — Vol. 331. — P. 321-327.
14. McKnight C. Switching cholinesterase inhibitors // *Geriatrics Aging*. — 2007. — Vol. 10. — P. 158-161.
15. Маньковский М.Б., Бачинська Н.Ю., Демченко О.В. та ін. Сучасні підходи до лікування хвороби Альцгеймера // *Акт. пробл. когнітивних порушень при старінні // Мат-ли наук.-практ. семінару, Київ, 20–21 квітня 2006 р.* — Київ, 2006. — С. 52-73.
16. Gauthier S., Emre M., Farlow M.R. et al. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2003. — Vol. 19. — P. 707-714.
17. Ballard C.G. Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition // *Eur. Neurol.* — 2002. — V. 47. — P. 64-70.
18. Defilippi J.L., Crismon M.L. Drug interactions with cholinesterase inhibitors // *Drugs and Aging*. — 2003. — V. 20. — P. 437-444.
19. Patterson C., Gauthier S. Diagnosis and Treatment of Dementia: the Fourth Canadian Consensus Conference // *Alzheimer's Research & Therapy*. — 2013. — № 5, Suppl. 1. — S.1.
20. Mendez M.F., Cummings J. Dementia. — Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. — 654 с.
21. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia // *European handbook of neurological management*. — Oxford: Blackwell Publishing, 2006. — P. 266-298.
22. Seitz D., Adenuri N., Gill S. S., Gruneir A., Herrmann N., Rochon P. A. Antidepressants for psychosis and agitation in dementia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011 February 16, CD008191.
23. Pollock B.G., Mulsant B., Rosen J. et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2007. — V. 15. — P. 942-952.
24. Barak Y., Plopsi I., Tadger S. and Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind study // *International Psychogeriatrics*. — 2011. — V. 23. — P. 1515-1519.
25. Sival R.C., Haffmans P.M., Jansen P.A. et al. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia — a randomized placebo controlled clinical trial // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2002. — V. 17. — P. 579-585.
26. Cummings J.L., McRae T., Zhang R. Effects of Donepezil on Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Dementia and Severe Behavioral Disorders // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. — 2006. — V. 14, Issue 7. — P. 605-612.
27. Robert J., Howard M. R., Juszcak E. et al. Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 357. — P. 1382-1392.
28. Hampel H. et al. Donepezil in very elderly Alzheimer's patients. Improvements of cognition and quality of life // *Annual Report*. — 2008. — 25 p.

Отримано 03.04.14 ■

Марценковский И.А.<sup>1</sup>, Казакова С.Е.<sup>2</sup>,  
Марценковская И.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Украинский научно-исследовательский институт  
социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев  
<sup>2</sup>Луганский государственный медицинский университет

### ДЕМЕНЦИИ КАК КОМОРБИДНЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

**Резюме.** Статья посвящена вопросам терапии деменций как смешанных состояний различного генеза с полиморфной нейрокогнитивной, поведенческой, нейропсихиатрической симптоматикой. На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований показано, что монотерапия деменций ингибиторами холинэстеразы обеспечивает замедление снижения психических функций в условиях прогрессирующего патологического процесса. Донепезил при легких и среднетяжелых деменциях в краткосрочной перспективе улучшает когнитивное функционирование, повседневную деятельность, способствует редукции нейропсихиатрических расстройств.

**Ключевые слова:** деменция, ингибиторы холинэстеразы, донепезил, когнитивные нарушения, повседневная деятельность, нейропсихиатрические расстройства.

Martsenkovsky I.A.<sup>1</sup>, Kazakova S.E.<sup>2</sup>,  
Martsenkovska I.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Research Institute of Social and Forensic Psychiatry  
and Narcology of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv  
<sup>2</sup>Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

### DEMENTIA AS COMORBIDITY: VIEW ON A PROBLEM THROUGH THE PRISM OF CHOLINESTERASE INHIBITOR THERAPY

**Summary.** The article deals with treatment of dementia as mixed states of various origins with polymorphic neurocognitive, behavioral, neuropsychiatric symptoms. Based on the analysis of literature data and the results of our studies, it is shown that monotherapy for dementia using cholinesterase inhibitors provides slowing decline of mental functions in conditions of progressive pathological process. Donepezil in mild and moderately severe dementia in the short term improves cognitive function, daily activities, contributes to the reduction of neuropsychiatric disorders.

**Key words:** dementia, cholinesterase inhibitors, donepezil, cognitive impairment, daily activities, neuropsychiatric disorders.