

УДК 616.89-008.454-085:615.355:577.152.31

DOI: 10.22141/2224-0713.2.96.2018.130483

Бурчинский С.Г.¹, Райченко Е.В.², Гуца В.В.¹¹ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина²Киевская городская клиническая больница, г. Киев, Украина

Препараты — ингибиторы холинэстеразы в терапии деменций: клинико-фармакологические аспекты

Резюме. В статье излагаются современные представления о фармакотерапии деменций, в частности об ингибиторах ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), которые сегодня включены во все мировые рекомендации по лечению деменций. Обоснованию их применения на различных этапах когнитивных нарушений посвящено значительное количество публикаций. На сегодняшний день именно ИАХЭ оказались единственной группой лекарственных средств, удовлетворяющих потребностям клинической практики, т.е. способных оказывать клинически значимый терапевтический эффект при удовлетворительном уровне побочного действия.

Ключевые слова: ингибиторы ацетилхолинэстеразы; деменция; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; донепезил; салантамин; ривастигмин; мемантин

Одной из важнейших проблем современной медицины следует назвать возрастзависимую патологию. В неврологической практике классическими примерами заболеваний ЦНС, тесно связанных со старением мозга, являются цереброваскулярная и нейродегенеративная патология, и в первую очередь различные формы деменций — болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция (СД), деменция при болезни Паркинсона (ДБП), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), а также многочисленные варианты смешанных нейродегенеративно-сосудистых форм.

Сегодня в мире, по официальным (далеко не полным) данным, насчитывается 47,5 млн человек с различными формами деменций, а по прогнозам экспертов, к 2030 г. этот показатель возрастет до 75,6 млн человек [18], причем от 60 до 70 % всех случаев деменции составляет БА [23]. Сегодня ВОЗ расценивает БА как одну из главных причин инвалидности и зависимости у пожилых людей. В частности, в США около 50 % лиц, находящихся в гериатрических учреждениях, страдают БА и родственными заболеваниями, ведущими к той или иной степени слабоумия [58].

Одной из важнейших проблем также является низкий уровень диагностики всех форм деменции в мире. Согласно последним данным, около 2/3 случаев деменции сегодня не выявляются, причем этот показа-

тель существенно выше в развивающихся странах [53]. Особенно низок показатель постановки диагноза деменции у врачей общей практики и гериатров. В то же время использование простейшего опросника MMSE значительно (примерно на 30 %) повышает диагностируемость деменции, что указывает на актуальность широкого внедрения диагностических шкал по выявлению деменции в практику терапевтов и семейных врачей.

Украина по возрастному составу населения является одной из наиболее «старых» стран не только СНГ, но и Восточной Европы в целом. Доля лиц пенсионного возраста в Украине составляет 23–25 % всей популяции, а согласно прогнозам демографов, к 2025 г. этот показатель превысит 30 % [15]. Поэтому проблема своевременной диагностики и эффективного лечения деменций различного генеза для отечественной медицины представляет особую актуальность.

В рамках скринингового исследования распространенности деменции у лиц старше 60 лет в отечественной популяции (г. Киев) выявлено, что частота встречаемости различных форм деменций у данной категории лиц составляет 10,4 % [2], т.е. примерно соответствует аналогичным показателям в развитых странах.

В то же время в Украине наиболее часто встречается не БА, а СД — 42 % случаев [13], что связано с высокой частотой цереброваскулярной патологии и меньшей

продолжительностью жизни по сравнению с развитыми странами, т.е. значительная часть населения Украины просто не доживает до возраста манифестации БА. Собственно, в большинстве случаев при СД выявляется в той или иной степени и нейродегенеративный компонент, поэтому в клинической практике чаще встречаются не изолированные сосудистые, а смешанные формы деменций, что определяет терапевтическую стратегию у таких больных [6, 57]. Здесь важно подчеркнуть, что присоединение сосудистого компонента к нейродегенеративному процессу существенно утяжеляет выраженность когнитивных нарушений и ухудшает прогноз [62].

Не менее значимы и такие формы деменций, как ДБП и ДТЛ. При поперечном исследовании больных с болезнью Паркинсона деменция различной степени тяжести выявляется в 15–40 % случаев [12, 34], а риск ее развития у данной категории пациентов в 5–6 раз выше, чем у лиц того же возраста в общей популяции [34].

ДТЛ по распространенности в мире занимает 3-е место, уступая лишь БА и смешанным формам, и встречается даже чаще, чем собственно СД. На долю ДТЛ приходится от 10 до 22 % случаев деменции [11]. Она характеризуется тяжелой клинической картиной, сочетающей когнитивные, аффективные и психические нарушения с симптомами болезни Паркинсона, а также сложностями в выборе адекватной фармакотерапии [16].

В настоящее время общепризнанным является мнение, что реальные успехи в борьбе с деменциями возможны только при применении терапевтического воздействия на максимально ранней стадии заболевания, а еще вероятнее — при возможности реализации фармакопрофилактического подхода. Поэтому проблема создания и внедрения в клиническую практику эффективных инструментов фармакотерапии деменций находится в центре внимания нейрофармакологов и клиницистов.

Несмотря на ряд обнадеживающих результатов доклинических исследований и, в некоторых случаях, ограниченных клинических испытаний веществ, воздействующих на различные этапы биосинтеза белка — предшественника амилоида (APP) и тау-белка [1], на сегодняшний день препаратами выбора, включенными в мировые протоколы лечения БА и наиболее часто применяемыми в клинической практике, являются ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) — донепезил, галантамин, ривастигмин и антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Именно эти препараты назначаются чаще всего при всех степенях тяжести клинического процесса и при всех нозологических формах деменций, и только они формально могут именоваться «антидементные средства» [49].

Не останавливаясь подробно на современных концепциях этиологии и патогенеза сенильных деменций [3, 8, 10, 35, 44], отметим лишь, что, как известно, ведущим нейрохимическим механизмом развития деменций (БА, а также смешанных нейродегенеративно-сосудистых форм) является выраженная дегенерация

холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах [44], что является мощным фактором накопления в головном мозге патологического белка — бета-амилоида в виде сенильных бляшек — одного из главных нейроморфологических субстратов БА. Сегодня четко показано, что выраженность холинергического дефицита непосредственно коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита и психопатологической симптоматики [7, 28] и проявляется при всех нозологических формах деменций. При этом собственно когнитивные нарушения определяются преимущественно недостаточностью ацетилхолина в коре, а поведенческие, аффективные и психотические реакции — дефицитом холинергических влияний в лимбической системе [40]. Именно холинергическая недостаточность является пусковым механизмом нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС и вторичного вовлечения моноаминергических, глутаматергической и пептидергических систем в патологический процесс при деменциях [66].

Вместе с тем известно, что ослабление холинергических процессов в мозге является одним из наиболее характерных феноменов старения мозга, создающим тот фундамент, на котором развиваются как собственно возрастное снижение когнитивных функций, так и дементные нарушения [3, 18]. Поэтому холинергическая фармакотерапия сегодня может рассматриваться в качестве реально обоснованного патогенетического воздействия на механизмы развития всех форм деменций независимо от их нозологической принадлежности, клинической симптоматики и тяжести течения патологического процесса.

С фармакологической точки зрения стимуляция холинергической нейромедиации может осуществляться различными путями: активации биосинтеза и выброса ацетилхолина (холин, лецитин), торможения его распада в синаптической щели (ингибиторы холинэстеразы), активации рецепторного связывания. Однако и здесь существует своя дифференциация. Воздействие на пресинаптическое звено путем стимуляции биосинтеза ацетилхолина (холин, лецитин, ацетилкарнитин) в большинстве случаев оказывается неэффективным в условиях повышенной деградации ацетилхолина непосредственно в синаптической щели при старении и деменциях, а также в связи с проблемами, связанными с их прохождением через гематоэнцефалический барьер и краткосрочностью действия [1, 36]. Значительно большие надежды связываются с разработкой селективных агонистов постсинаптических M1- и N-холинорецепторов, однако до широкого внедрения их в клиническую практику еще достаточно далеко. Поэтому наиболее известным и популярным инструментом фармакотерапии БА сегодня являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ).

За последние годы в результате многочисленных исследований установлено, что воздействие на АХЭ не просто является одним из возможных способов активации холинергических процессов, а может

рассматриваться как путь направленного патогенетического воздействия при деменциях.

Активность АХЭ повышается при старении и всех формах деменций в коре и подкорковых ядрах [28]. При этом повышение активности АХЭ не просто ведет к ослаблению холинергических процессов в мозге, но и оказывает непосредственное нейротоксическое действие, ускоряя образование амилоидных нейрофибрилл [45], т.е. АХЭ действует как непосредственный стимулятор формирования морфологического субстрата БА. Наконец, ингибирование активности АХЭ оказывает комплексное воздействие и на другие нейрохимические механизмы формирования когнитивного дефицита (глутамат, нейропептиды), ослабляет выраженность воспалительных реакций, улучшает перфузию мозга [10, 36]. Поэтому направленное селективное ингибирование активности АХЭ следует оценивать как ведущую стратегию фармакотерапии всех форм деменций.

В то же время исследования последних лет заставили обратить серьезное внимание на еще один фермент, участвующий в метаболизме ацетилхолина, — бутирилхолинэстеразу (БХЭ).

В отличие от АХЭ, локализующейся преимущественно в нейронах, БХЭ секретируется глиальными клетками и связана с белым веществом мозга. При этом активность АХЭ наиболее выражена в различных регионах коры, а БХЭ — в подкорковом белом веществе [39]. В норме БХЭ в минимальной степени участвует в катаболизме ацетилхолина (соотношение АХЭ : БХЭ в нормальном мозге составляет 10 : 1), однако уровни БХЭ резко повышаются по мере развития нейродегенеративного процесса, причем гораздо существеннее, чем аналогичные уровни АХЭ, и у пациентов с выраженными формами деменций соотношение АХЭ : БХЭ меняется на противоположное — 1 : 10 [20, 39]. На роль БХЭ в патогенезе деменций указывает и выявление ее высоких концентраций в сенильных бляшках, фибриллярных клубочках и стенке сосудов (при амилоидной ангиопатии) [7, 27]. БХЭ обладает выраженной нейротоксичностью — ее добавление к бета-амилоиду в клеточной культуре активирует образование нейрофибрилл в большей степени, чем добавление АХЭ, поэтому БХЭ рассматривается как существенный фактор формирования сенильных бляшек [41]. Кроме того, повышение активности БХЭ в лимбической системе может определять выраженность аффективных и поведенческих расстройств у пациентов с деменцией [24]. Соответственно, применение специфических ингибиторов БХЭ в эксперименте приводит к улучшению способности к обучению, памяти, внимания, зрительно-пространственных функций [24, 35, 39]. Таким образом, необходимость фармакологического воздействия на БХЭ как на один из важнейших механизмов развития деменций и процессов нейродегенерации в целом внесла существенные коррективы в стратегию разработки и критерии выбора препаратов ИАХЭ и, в частности, выдвинула на первый план желательность обеспечения одномоментного воздействия на оба упомянутых фермента [46].

Препараты ИАХЭ сегодня включены во все международные рекомендации по лечению деменций. Обоснованию их применения на различных этапах когнитивных нарушений посвящено значительное количество публикаций [1, 4, 7, 18, 23, 35]. На сегодняшний день именно ИАХЭ оказались единственной группой лекарственных средств, удовлетворяющих потребностям клинической практики, т.е. способных оказывать клинически значимый терапевтический эффект при допустимом уровне побочного действия.

Сегодня в мировой клинической практике широко применяются три препарата — селективных ИАХЭ — донепезил, галантамин и ривастигмин.

Донепезил стал первым из препаратов — селективных ИАХЭ, внедренных в клиническую практику в конце 1990-х гг. Его основной особенностью следует назвать известную ограниченность механизмов действия — влияние только на активность АХЭ, не затрагивающее другие звенья холинергической медиации (пре- и постсинаптические), и в том числе отсутствие влияния на БХЭ [63]. В клиническом плане это подразумевает меньший риск развития побочных эффектов, но одновременно — узость спектра клинических действий, а именно — «чистую» активацию когнитивных процессов с ограниченным воздействием на сопутствующую симптоматику в рамках деменций, и в первую очередь на психоэмоциональные и поведенческие расстройства, во многом определяющие клиническую картину, степень инвалидизации и характер медико-социального обслуживания пациентов, а на более поздних стадиях патологического процесса — доминирующие в клинической симптоматике. Кроме того, донепезил, в отличие от других ИАХЭ, является быстрым обратимым ингибитором АХЭ, с чем ряд исследователей связывают снижение его эффективности при долговременной терапии [26, 28].

Что касается побочных эффектов при лечении донепезилом, то все они преимущественно связаны с проявлениями гиперактивации холинергических систем ЦНС и организма в целом и характерны в той или иной степени для всех препаратов ИАХЭ. Их можно разделить на 2 основные группы:

1) возникающие на этапе титрования дозы (в основном нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея, диспепсия, а также анорексия, слабость, головокружение); в большинстве случаев они бывают легкими или умеренными и носят преходящий характер, хотя нередко становятся причиной отказа от лечения;

2) возникающие на этапе поддерживающей терапии (в основном нарушения со стороны ЦНС — возбуждение, инсомния, тревожность; со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардия, нарушения проводимости миокарда; мышечные спазмы); нередко эти эффекты достигают уровня клинически значимых, особенно у пациентов старческого возраста и при патологии сердечно-сосудистой системы, и требуют безоговорочной отмены препарата [35, 42].

В итоге донепезил сегодня можно рассматривать в качестве возможного препарата выбора на самых ранних стадиях развития деменции при доминировании в клинической картине когнитивной дисфункции. Однако при присоединении расстройств психоэмоционального и поведенческого спектра (что достаточно часто наблюдается даже в I стадии деменции и практически всегда — во II и III стадиях) ценность данного препарата снижается, что существенно ограничивает широту его клинического применения.

Галантамин обладает более разнообразными механизмами действия на холинергическую систему по сравнению с донепезилом: не только блокирует активность АХЭ, но и оказывает активирующее влияние на Н-холинорецепторы [19], что, с одной стороны, расширяет потенциал его клинического применения, а с другой, с учетом чрезвычайно широкой вовлеченности Н-холинорецепторов в регуляцию различных физиологических функций, повышает риск развития побочных эффектов при его применении.

Влияние галантамина на когнитивную сферу ограничивается только улучшением оперативной памяти и концентрации [31] и является более узким, чем у других ИАХЭ, а его действие в отношении некогнитивных симптомов при деменции, а также наличие долгосрочной эффективности убедительно не доказаны [35]. Наконец, при применении галантамина достаточно часто встречаются такие побочные эффекты, как диспептические расстройства, гипотензия и нарушения проводимости миокарда [42], что еще более ограничивает его клинические возможности у большинства пациентов с деменциями по сравнению с другими препаратами ИАХЭ.

В связи с этим в настоящее время наибольший интерес фармакологов и клиницистов привлекает оценка возможностей еще одного селективного ИАХЭ — **ривастигмина**, позволяющего по-новому взглянуть на перспективы фармакотерапии различных форм деменций путем направленного холинергического воздействия.

Ривастигмин принципиально отличается по своей химической структуре от других ИАХЭ, являясь карбаматным производным. Данный препарат не только в химическом, но и в фармакологическом плане занимает особое место среди препаратов ИАХЭ как с точки зрения механизмов действия, так и в плане клинических возможностей.

Главной принципиальной особенностью ривастигмина можно назвать селективное медленно обратимое ингибирующее действие в отношении как АХЭ, так и БХЭ в ЦНС [5, 46, 52], причем ривастигмин является максимально селективным из всех ИАХЭ в отношении специфичности влияния на данные ферменты в ЦНС. Ривастигмин является **единственным** препаратом из группы ИАХЭ, направленным ингибирующим активностью БХЭ — важнейшего звена в патогенезе различных форм деменций. Соответственно, сегодня ривастигмин рассматривается как единственный доступный инструмент «двойной» лечебной стратегии в фармакотерапии БА и других форм деменций, т.е. реализации одно-

ментного ингибирования АХЭ и БХЭ [5, 35, 46, 48]. Сейчас все более утверждается мнение, что недостаточная эффективность ИАХЭ как группы лекарственных средств при различных формах деменций и значительное число нонреспондеров во многих случаях объясняется недостаточностью ингибирования только АХЭ для проявления клинически значимого действия, особенно на более поздних стадиях дементного процесса, когда резко возрастает роль БХЭ в процессах нейродегенерации [7, 46, 47]. Так, например, ривастигмин оказывает терапевтический эффект у пациентов с БА, уже утративших клиническую реакцию на донепезил, что связывается именно с действием ривастигмина на БХЭ, отсутствующим у донепезила [26]. Поэтому именно ривастигмин за счет двойного механизма действия может выявить новые терапевтические возможности данной группы средств.

В эксперименте было показано торможение патологического процессинга белка — предшественника амилоида в бета-амилоид под влиянием ривастигмина [61], т.е. данный препарат обладает непосредственным нейротропным действием за счет влияния на молекулярно-биологические механизмы развития БА, причем упомянутое действие коррелировало с редукцией проявлений когнитивного дефицита. Это представляется особенно ценным в связи с тем, что одна из важнейших стратегических задач в лечении БА — сочетанная коррекция холинергического дефицита и торможение формирования бета-амилоидных бляшек — до появления ривастигмина оставалась нерешенной.

Важно подчеркнуть еще одно уникальное для ИАХЭ свойство ривастигмина — его способность улучшать метаболизм глюкозы в коре у пациентов с деменцией, что также тесно коррелирует с улучшением памяти и когнитивных функций [59]. С учетом важной роли нейрометаболических нарушений в патогенезе сосудистых и смешанных форм деменций данный эффект существенно расширяет потенциальные клинические возможности ривастигмина.

Здесь следует сказать о выявленной в эксперименте большей эффективности ривастигмина по сравнению с донепезилом при когнитивных нарушениях алкогольной природы, т.е. при максимально широком поражении всех компонентов когнитивной сферы (память, внимание, ориентация и др.) [37], что непосредственно связано с более широким спектром механизмов действия и клинико-фармакологических эффектов ривастигмина.

Кроме того, ривастигмин обладает целым рядом существенных преимуществ в фармакокинетическом плане. Нередко роль фармакокинетических параметров в критериях выбора того или иного препарата недооценивается практическими врачами. Вместе с тем эти характеристики нередко приобретают решающее значение для обеспечения эффективности и безопасности проводимой терапии. Ривастигмин полностью и быстро абсорбируется из ЖКТ, и пик его концентрации в плазме достигается уже через 1 час после приема, т.е. гораздо быстрее, чем у других ИАХЭ. Препарат быстро

выводится из организма (90 % в течение 24 часов), что существенно снижает риск кумуляции его в организме, особенно в пожилом и старческом возрасте, когда эта проблема становится особенно актуальной. Очень важным преимуществом ривастигмина является его метаболизм не через систему цитохрома P450 в печени (как у других ИАХЭ), а путем реакций гидролиза с участием АХЭ и дальнейшей почечной экскреции. Это означает, что ривастигмин имеет минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия с подавляющим большинством других препаратов нейро- и соматотропного типа действия, метаболизирующихся через систему цитохрома P450, а значит, может безопасно применяться при различных вариантах комбинированной терапии, неизбежной у пациентов с деменциями, в том числе и при сопутствующей соматической патологии. Наконец, ривастигмин имеет четкую линейную дозозависимую фармакологическую активность, что упрощает дозовый режим и минимизирует риск развития неожиданных побочных эффектов [5, 24].

Все вышеупомянутые данные о механизмах действия и фармакологических преимуществах ривастигмина послужили основой для его широкого клинического изучения при различных формах деменций.

Естественно, наиболее подробно ривастигмин был изучен при БА. Прежде всего была выявлена его высокая эффективность как корректора когнитивного дефицита при данной форме патологии, в том числе в рамках мультицентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований. Ривастигмин при курсовом лечении до 26 недель в дозе 6–12 мг/сутки достоверно уменьшал выраженность когнитивных расстройств при оценке по шкалам MMSE, CGI, ADAS-cog и др. [5, 35, 69], причем его эффективность имеет четкий дозозависимый характер. Кроме того, ривастигмин — единственный из всех ИАХЭ — продемонстрировал достоверное позитивное влияние на функцию внимания при оценке по шкале ADAS-Noncog [28]. Вышеуказанные исследования проводились среди пациентов с легкой и умеренно выраженной БА. Однако ривастигмин, в отличие от других ИАХЭ, выявил клинически значимый эффект и у пациентов с тяжелыми формами БА, в том числе у находящихся в специализированных интернатах [32, 38, 67].

Здесь важно отметить, что в медицинском сообществе достаточно прочно укоренились представления о неэффективности специфической холинергической фармакотерапии на поздних стадиях БА и целесообразности применения лишь социальных мер поддержки таких пациентов. Упомянутые данные, подтверждающие возможности ривастигмина при тяжелых формах БА, позволяют произвести переоценку перспектив препаратов ИАХЭ в медико-социальном плане и, в частности, обосновать возможность его применения на всех стадиях патологического процесса [60].

Особо важно подчеркнуть долгосрочность когнитивных эффектов ривастигмина, сохраняющихся в течение 2 лет непрерывного приема препарата [28, 66]. К концу указанного срока выявлялось существенное

торможение прогрессирования когнитивного дефицита по сравнению с плацебо, что свидетельствует о наличии у препарата реального нейропротекторного действия. Даже при максимально длительном исследовании приема ривастигмина — 5 лет — пациенты, получавшие препарат, были когнитивно более сохранены, чем пациенты в группе плацебо [67], что свидетельствует о воздействии ривастигмина на патогенетические механизмы развития нейродегенеративного процесса.

Однако, пожалуй, наиболее своеобразной стороной клинического спектра действия ривастигмина, принципиально выделяющей его среди других ИАХЭ, следует назвать выраженное положительное действие в отношении повседневной активности, поведенческих и психоэмоциональных расстройств при деменциях.

Как известно, необходимым условием оценки успешности фармакотерапии любой формы деменции является влияние не только на память и познавательные функции, но и на повседневную активность [5]. При оценке по шкале PDS (Progressive Deterioration Scale) при курсовом применении ривастигмина (6–12 мг/сутки 26 недель) показано достоверное улучшение повседневной активности (ведение домашнего хозяйства, пользование транспортом, телефоном, одевание, социальная активность и др.) у пациентов с умеренно выраженной БА [64]. Аналогичные данные были получены и при 2-летнем приеме препарата [5], причем положительные эффекты в отношении когнитивной сферы и повседневной активности выявили четкую корреляцию (при оценке по шкале CIBIS-plus) [61, 64]. Также при использовании шкалы CIBIS-plus в сочетании со шкалой CGIC было продемонстрировано достоверное преимущество ривастигмина перед галантамином в отношении редукации когнитивной симптоматики и улучшения повседневной активности [48].

Наконец, ривастигмин, в отличие от других ИАХЭ, оказывает выраженное положительное действие в отношении всего комплекса поведенческих и психических расстройств при БА, в частности ослабляет проявления раздражительности, тревожности, апатии, снижает степень расторможенности и аберрантного моторного поведения, редуцирует клиническую картину бреда, галлюцинаций, ажитации, агрессии [9, 24, 26]. Это, очевидно, связано как с активацией холинергических процессов, так и с реципрокным ослаблением дофаминергических влияний, растормаживающихся у пациентов с деменцией. Доказательством преимущества ривастигмина перед другими ИАХЭ в упомянутом плане служит факт ухудшения поведенческих и психоэмоциональных симптомов у пациентов с БА при переключении терапии с ривастигмина на донепезил [47].

В итоге при назначении ривастигмина снижается необходимость в применении сопутствующей психотропной терапии и появляется возможность уменьшения дозы нейролептиков или даже их полной отмены [9, 40, 61]. Это представляется особенно важным в свете данных об ухудшении когнитивной сферы у пациентов с БА под влиянием нейролептиков [40].

Кроме того, ривастигмин проявляет клинически значимое антидепрессивное действие у пациентов с БА [67], что связывается с активацией серотонинергических процессов в ЦНС параллельно повышению уровня ацетилхолина.

С учетом того, что зачастую именно поведенческие и аффективные расстройства, а не когнитивный дефицит являются наиболее значимым фактором десоциализации пациентов и представляют наибольшие трудности в плане ухода за ними, рассмотренные эффекты ривастигмина исключительно важны не только в клиническом, но и в медико-социальном плане.

Однако спектр клинической эффективности ривастигмина не исчерпывается БА. Значительное количество исследований подтвердило его эффективность при СД [30, 50, 51] и смешанных формах [50], что особенно важно в плане широты его клинического применения, в том числе в отечественной медицинской практике, где, как уже упоминалось, наиболее часто фиксируются именно сосудистые и смешанные формы деменций. Следует отметить, что эффективность ривастигмина при смешанных формах даже выше, чем при чистой БА [50], что объясняется уже упомянутым выше нейрометаболическим действием данного препарата (активация метаболизма глюкозы), а также уникальной для препаратов ИАХЭ способностью непосредственно увеличивать мозговой кровоток в лобных, теменных и височных отделах коры, что также коррелирует с улучшением когнитивной сферы [64]. Известно, что подкорковые сосудистые очаги (субкортикальные формы СД) могут провоцировать развитие холинергического дефицита, поскольку центральные холинергические нейроны очень чувствительны даже к малейшим проявлениям ишемии, способным приводить к атрофии гиппокампа без сопутствующих признаков БА [7]. Эта концепция нашла свое подтверждение в выявленной высокой эффективности ривастигмина именно при субкортикальной деменции сосудистой природы [48]. Тесная взаимосвязь нейродегенеративных и сосудистых изменений в патогенезе деменций объясняет широкий спектр эффективности ривастигмина при СД и смешанных формах. Также важно подчеркнуть, что, как и при БА, ривастигмин у таких пациентов эффективен как в отношении коррекции когнитивной сферы, так и в плане влияния на поведенческие расстройства на более поздних стадиях заболевания [40], причем его эффективность, в частности при СД, также сохраняется на протяжении 2 лет приема [58]. Если учесть частую неэффективность донепезила и галантамина именно при СД и смешанных формах, ривастигмин может оказаться ценной альтернативой в лечении данных форм патологии.

Еще одной формой деменции, весьма сложной в фармакотерапевтическом плане, является ДТЛ, при которой ривастигмин может рассматриваться как препарат выбора с целью коррекции всего комплекса симптомов (когнитивных, аффективных, поведенческих) [17]. Как упоминалось выше, для ДТЛ характерно сочетание явлений деменций, паркинсонизма и пси-

хотических расстройств вследствие поражения стволовых, подкорковых и корковых структур [16]. При этом холинергический дефицит при данной патологии выражен даже больше, чем при БА [26]. При применении ривастигмина в рамках ДТЛ (6–12 мг/сутки) выявляется комплексная позитивная динамика когнитивных функций (особенно внимания и зрительно-пространственной активации, которые не корректируются другими ИАХЭ), уровня повседневной и социальной активности, тревоги, депрессии, апатии и специфического для ДТЛ психического расстройства — зрительных галлюцинаций [17, 56]. При этом данные относительно эффективности других ИАХЭ (донепезил, галантамин) при ДТЛ являются неубедительными [21]. Упомянутая позитивная динамика отмечается уже к 12-й неделе терапии и стабилизируется на 20-й неделе. Для оценки долгосрочных эффектов ривастигмина при ДТЛ необходимы дальнейшие исследования.

Особое место в сфере клинического применения ривастигмина занимает деменция при болезни Паркинсона (ДБП). Ривастигмин сегодня является единственным официально зарегистрированным препаратом ИАХЭ для лечения ДБП [55, 65, 68]. Деменция при болезни Паркинсона характеризуется преобладанием нейродинамических и регуляторных когнитивных расстройств, психотических и поведенческих нарушений [12, 43], а с точки зрения патогенеза — сочетанием холинергического дефицита в коре, гиппокампе и лимбической системе и дофаминергического дефицита в базальных ганглиях, что затрудняет адекватную коррекцию как холин-, так и дофаминзависимых симптомов при болезни Паркинсона.

В специальном большом мультицентровом, плацебо-контролируемом исследовании EXPRESS [33] выявлена высокая эффективность ривастигмина (24 недели терапии с последующим наблюдением до 48 недель) в коррекции памяти, внимания и регуляторных функций, повседневной активности, психических расстройств. В другом исследовании была выявлена четкая корреляция когнитивной эффективности ривастигмина и степени тяжести деменции, т.е. отмечалось незначительное улучшение когнитивной функции у пациентов с синдромом умеренных когнитивных расстройств при БП и значительный эффект — при деменции I и особенно II степени [55]. По некоторым данным, ривастигмин при ДБП с точки зрения коррекции когнитивного дефицита даже более эффективен, чем при БА [69]. Особенно выражено ривастигмин при ДБП, как и при ДТЛ, уменьшает проявления зрительных галлюцинаций [25]. Еще в одном исследовании эффекты ривастигмина при ДБП в отношении улучшения внимания продолжали нарастать в течение 26-недельного курсового лечения [70]. На фоне приема данного препарата снижается потребность в сопутствующей терапии антипсихотическими средствами [27]. Учитывая, что препараты нейролептиков крайне нежелательны у пациентов с болезнью Паркинсона, так как способны усиливать экстрапирамидную симптоматику, упомянутые эффекты ривастигмина заслуживают особого внимания.

В последнем обобщающем метаанализе инструментов лечения немоторных симптомов при болезни Паркинсона подтверждено наличие убедительной доказательной базы эффективности ривастигмина при ДБП, в то время как применение донепезила, галантамина и мемантина не выявило доказательств их эффективности [54, 65].

Кроме того, в последнее время появились данные и об эффективности ривастигмина в коррекции моторной симптоматики при БП, в частности, об улучшении походки и повышении устойчивости при ходьбе в результате 32-недельного курса лечения [43].

Таким образом, ривастигмин представляет собой редкий пример возможности одномоментной коррекции моторных и немоторных симптомов при БП. И хотя механизмы реализации упомянутых эффектов остаются не вполне ясными, очевидно, что они определяются не только холин- и дофаминергическими взаимоотношениями в ЦНС, но и вовлечением других моноаминов мозга.

Следует подчеркнуть, что перспективы применения ривастигмина при ДБП продолжают расширяться, и в связи с этим его востребованность в данном качестве будет и дальше возрастать.

Особо следует отметить важность фактора непрерывности лечения при назначении ривастигмина. Показано, что пациенты, сохранившие постоянство приема препарата в течение 1 года после назначения, в дальнейшем демонстрировали лучший комплаенс в процессе лечения и более благоприятные клинические показатели [22].

При оценке клинических возможностей ривастигмина наряду с эффективностью не меньшее место занимают и проблемы безопасности.

Результаты многочисленных клинических испытаний показали, что все побочные реакции при лечении ривастигином оказались ожидаемыми, т.е. непосредственно связанными с ингибированием АХЭ. При этом большинство побочных эффектов при его применении оказались легкими или умеренно выраженными, были краткосрочными и, как правило, купировались без дополнительного медикаментозного вмешательства после снижения дозы препарата [9, 28, 35]. Появление нежелательных реакций чаще отмечалось в фазе титрования дозы и у больных, получавших более высокие дозировки (9–12 мг/сутки). В дальнейшем, в фазе стабильного приема препарата, частота побочных эффектов была сравнима с частотой таковых в группе плацебо [5, 34, 35], причем как при БА, так и при других формах деменций (СД, ДТЛ, ДБП). Чаще других отмечались диспептические расстройства (тошнота — наиболее частый побочный эффект, рвота, диарея), явления со стороны ЦНС (головокружение, сонливость, головная боль), чувство усталости, анорексия, снижение веса. Практически не отмечалось развитие экстрапирамидных симптомов, психотических реакций, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек, нейромышечных реакций [5, 35]. Необходимо отметить, что некоторое

усиление тремора при назначении ривастигмина у пациентов с ДБП лишь в единичных случаях достигало клинически значимого уровня и требовало корректив в лечении [12, 33].

В итоге подавляющее большинство побочных эффектов ривастигмина не относится к категории серьезных и позволяет широко применять данный препарат, в том числе и при сопутствующей соматической патологии, почти неизбежной у пациентов с деменциями [14].

Титрование дозы при лечении ривастигином не представляет трудностей. Начальная доза препарата составляет 3 мг/сутки (1,5 мг × 2 раза). При хорошей переносимости через 2–3 недели лечения возможно дальнейшее ее повышение до 6 мг/сутки (3 мг × 2 раза). Во многих случаях данная доза является эффективной терапевтической и может применяться в дальнейшем в качестве поддерживающей. При недостаточной эффективности дозы 6 мг/сутки не менее чем через 2–3 недели лечения при хорошей переносимости препарата ее можно повысить до 9 мг/сутки (4,5 мг × 2 раза) или в дальнейшем до максимальной — 12 мг/сутки (6 мг × 2 раза). Переносимость терапии улучшается при более медленном темпе титрования дозы (повышение на 1,5 мг каждые 2 недели либо на 3 мг не ранее чем через 1 месяц приема предыдущей суточной дозы), а также при приеме препарата одновременно с пищей. Улучшение переносимости может быть также достигнуто при переходе с 2- на 3-кратный прием препарата в сутки. При необходимости допускается пропуск одной дозы. Возможен также возврат к меньшей дозе и затем ее более медленное увеличение [14]. В целом, учитывая дозозависимый характер эффектов ривастигмина, необходимо стремиться к применению максимально переносимой дозировки.

Таким образом, ривастигмин сегодня можно рассматривать как один из наиболее перспективных препаратов для лечения различных типов деменций и как препарат выбора среди представителей ИАХЭ. Основные клинические преимущества ривастигмина:

- 1) максимальная широта терапевтического спектра действия (эффективное влияние на когнитивные, аффективные и поведенческие симптомы, улучшение повседневной активности);
- 2) максимальная широта эффективности при всех основных клинических формах деменции (БА, СД, смешанные нейродегенеративно-сосудистые формы, ДТЛ, ДБП);
- 3) доказанная долговременная эффективность терапии (до 5 лет);
- 4) удовлетворительные характеристики безопасности;
- 5) удобство применения (простота титрования дозы, возможность комбинаций дозового режима и гибкий диапазон эффективных доз).

Сегодня препараты ривастигмина (в отличие от донепезила или мемантина) минимально представлены на фармацевтическом рынке Украины. В связи с этим заслуживает внимания появление первого отечественного препарата **Ривастигмин IC** производства компании

«ИнтерХим», выпускаемого в полном соответствии со стандартами GMP. Ривастигмин IC выпускается в капсулах и зарегистрирован в четырех дозировках — 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг и 6 мг ривастигмина, что позволяет максимально индивидуализировать схемы терапии, применять гибкий режим титрования дозы, оптимально корректировать дозовые нагрузки и в конечном итоге обеспечивать достижение необходимого комплайенса в процессе терапии в сочетании с максимальной доступностью препарата.

В заключение следует подчеркнуть, что оптимизация фармакотерапии деменций представляет собой одну из наиболее актуальных и в то же время наиболее сложных задач клинической фармакологии и практической медицины. В процессе ее решения поиск новых перспективных молекул различных химических классов органически сочетается с дальнейшим совершенствованием применения известных препаратов на основе обоснованного выбора конкретного препарата у конкретного пациента. И в этом плане расширение возможностей включения ривастигмина в схемы и стандарты лечения деменций заслуживает особого внимания отечественных неврологов и психиатров.

Список литературы

1. Бачинская Н.Ю. Лечение болезни Альцгеймера: современные возможности и перспективы // *НейроNews*. — 2013. — № 2(1). — С. 10-17.
2. Безруков В.В., Полюхов 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.
3. Бурчинський С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії // *Рац. фармакотер.* — 2010. — № 2. — С. 30-33.
4. Бурчинський С.Г. Ингибиторы холинэстеразы в фармакотерапии деменций // *Рац. фармакотер.* — 2011. — № 1. — С. 57-59.
5. Гаврилова С.И. Ривастигмин в терапии болезни Альцгеймера // *Психиат. и психофармакотер.* — 2011. — № 2. — С. 14-19.
6. Дамулин И.В. Смешанная деменция // *Когнітивні порушення старінні: Мат-ли наук.-практ. конф. Київ, 30–31 січня 2007 р.* — К., 2007. — С. 24.
7. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции // *Журн. неврол. и психиат.* — 2010. — Т. 110, № 9. — С. 76-82.
8. Дробижев М.Ю., Федотова А.М., Кикша С.В. и др. Фармакотерапия и деменция // *Журн. неврол. и психиат.* — 2016. — Т. 116, № 8. — С. 110-116.
9. Кольхалов И.В., Рассадина Г.А., Гаврилова С.И. и др. Холинэргическая терапия болезни Альцгеймера и ее влияние на здоровье и качество жизни ухаживающих за больными лиц // *Журн. неврол. и психиат.* — 2010. — Т. 110, № 5. — С. 33-38.
10. Левада О.А. Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // *НейроNews*. — 2006. — № 1. — С. 18-22.
11. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции с тельцами Леви // *Consilium Medicum*. — 2006. — Т. 8, № 8. — С. 34-39.
12. Левин О.С., Батукаева А.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // *Журн. неврол. и психиат.* — 2008. — Т. 108, № 6. — С. 91-97.
13. Мищенко Т.С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром // *НейроNews*. — 2009. — № 2/1. — С. 6-9.
14. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Калын Я.Б. и др. Лечение болезни Альцгеймера у пациентов с сопутствующей соматической патологией // *Журн. неврол. и психиат.* — 2008. — Т. 108, № 7. — С. 35-42.
15. Фойгт Н.А. Тривалість життя в похилому віці: еволюція, сучасність, перспективи. — К., 2002. — 298 с.
16. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви // *Неврол. журн.* — 2003. — Т. 8, № 6. — С. 4-12.
17. Aarland B., Ballard C., Rongve A. et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia // *Clin. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2012. — V. 12. — P. 492-501.
18. Anand A., Patience A.A., Sharma N. et al. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comprehensive review // *Eur. J. Pharmacol.* — 2017. — V. 815. — P. 364-375.
19. Arias E., Ales E., Gabilan N.H. et al. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors // *Neuropharmacology*. — 2004. — V. 46. — P. 103-114.
20. Arendt T., Bruckner M.K., Lange M. et al. Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development — a study of molecular forms // *Neurochem. Int.* — 1992. — V. 21. — P. 381-396.
21. Ballard C., McKeith I., Burn D. et al. The UPDRS scale as a means of identifying extrapyramidal signs in patients suffering from dementia with Lewy bodies // *Acta Neurol. Scand.* — 1997. — V. 96. — P. 366-371.
22. Bent-Ennakhil N., Coste F., Xiu L. et al. A real-world analysis of treatment patterns for cholinesterase inhibitors and memantine among newly-diagnosed Alzheimer's disease patients // *Neurol. Ther.* — 2017. — V. 6. — P. 131-144.
23. Blanco-Silvente L., Castells X., Saez M. et al. Discontinuation, efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16106 patients // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2017. — V. 20. — P. 519-528.
24. Bullock R. The clinical benefits of rivastigmine may reflect its dual inhibitory mode of action: an hypothesis // *Int. J. Clin. Pract.* — 2002a. — V. 56. — P. 206-214.
25. Bullock R., Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2002b. — V. 18. — P. 258-264.
26. Bullock R., Ritchie C.W. Cholinesterase inhibitors: long-term studies // *Therapeutic strategies in dementia*. — Oxford: Clin. Publ, 2007. — P. 13-22.
27. Burn D., Emre M., McKeith I. et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2006. — V. 21. — P. 1899-1907.
28. Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias // *Int. Psychogeriatr.* — 2002. — V. 14, suppl. 1. — P. 51-75.
29. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* — 2004. — V. 19. — P. 313-319.

30. Desmond D.W. Vascular dementia // *Clin. Neurosci. Res.* — 2004. — V. 3. — P. 437-448.
31. Doody R.S., Stevens J.C., Beck C. et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* — 2001. — V. 56. — P. 1154-1166.
32. Doraiswamy M., Anand R., Hartman R. Long-term cognitive effects in Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* — 2002. — V. 26. — P. 705-712.
33. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease // *N. Eng. J. Med.* — 2004. — V. 351. — P. 2509-2518.
34. Emre M., Aarsland D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2007. — V. 22. — P. 1689-1707.
35. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // *Amer. J. Med.* — 2007. — V. 120. — P. 388-397.
36. Gauthier S. Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives // *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* — 2001. — V. 25. — P. 73-89.
37. Gawel K., Labuz K., Gibuta-Bruzda E. et al. Cholinesterase inhibitors, donepezil and rivastigmine, attenuates spatial memory and cognitive flexibility impairment induced by acute ethanol in the Barnes maze task in rats // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2016. — V. 389. — P. 1059-1071.
38. Glynn-Servedio B.E., Ranola T.S. AChE inhibitors and MND A receptor antagonists in advanced Alzheimer's disease // *Consult. Pharm.* — 2017. — V. 32. — P. 511-518.
39. Greig N.H., Lahiri D.K., Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy // *Int. Psychogeriatr.* — 2002. — V. 14, suppl. 1. — P. 77-91.
40. Grossberg G.T. The ABC of Alzheimer's disease: behavioural symptoms and their treatment // *Int. Psychogeriatr.* — 2002. — V. 14, suppl. 1. — P. 27-49.
41. Guillozet A.L., Smiley J.F., Mash D.C. et al. Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques // *Ann. Neurol.* — 1997. — V. 42. — P. 909-918.
42. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P. et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Interv. Aging.* — 2008. — V. 3. — P. 211-225.
43. Henderson E.J., Lord S.R., Brodie A. et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Neurol.* — 2016. — V. 15. — P. 249-258.
44. Hock C. Biochemical aspects of dementia // *Dial. Clin. Neurosci.* — 2003. — V. 5. — P. 27-34.
45. Inestrosa N., Alvarez A., Perez C. et al. Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid-beta-peptides into Alzheimer's fibrils: possible role of the peripheral site of the enzyme // *Neuron.* — 1996. — V. 16. — P. 881-891.
46. Kandiah N., Pai M.C., Senanarong V. et al. Rivastigmine: the advantages of dual acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia // *Clin. Interv. Aging* — 2017. — V. 12. — P. 697-707.
47. Kimura T., Takamatsu J. Two cases of Alzheimer's disease showing deterioration of behavioural and psychological symptoms of dementia induced by switching from rivastigmine to donepezil // *Neuropsychiat. Dis. Treat.* — 2013. — V. 9. — P. 49-53.
48. Kobayashi H., Ohnishi T., Naragawa R. et al. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* — 2016. — V. 31. — P. 892-904.
49. Koller D., Hua T., Bynum J.P.W. Treatment patterns with anti-dementia drugs in the United States: Medicare cohort study // *J. Amer. Geriatr. Soc.* — 2016. — V. 64. — P. 1540-1548.
50. Kumar V., Anand R., Messina J. et al. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease with concurrent vascular risk factors // *Eur. J. Neurol.* — 2000. — V. 7. — P. 159-169.
51. Lajkowska W., Roglewicz D., Jedrzejczak F. et al. The effect of cholinesterase inhibitors on the regional blood flow in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia // *J. Neurol. Sci.* — 2005. — V. 216. — P. 119-126.
52. Lane R.M., Potkin S.G., Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2006. — V. 9. — P. 101-124.
53. Lang L., Clifford A., Wei L. et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis // *BMJ Open.* — 2017. — V. 7. — e011146.
54. Maidment I., Fox C., Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Issue 1. — Art No: CD004747.
55. Mamikonyan E., Sharon X.X., Melvin E. et al. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a placebo-controlled study // *Mov. Disord.* — 2015. — V. 30. — P. 912-918.
56. McKeith I., Del Ser T., Spano P.F. et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study // *Lancet.* — 2000. — V. 356. — P. 2031-2036.
57. Mendez M.F., Cummings J.L. *Dementia.* — Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. — 654 p.
58. Moretti R., Torre R., Antonello R.M. et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial of efficacy and tolerability for 12 month follow-up // *Eur. J. Neurol.* — 2001. — V. 8. — P. 361-362.
59. Nordberg A., Almkvist O., Nilsson A. et al. Improved cortical glucose metabolism in AD patients treated with rivastigmine for one year // *J. Neurol. Sci.* — 2001. — V. 187, suppl. 1. — Abstr. P0409.
60. Park K.W., Kim E.-J., Han H.J. et al. Efficacy and tolerability of rivastigmine patch therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's dementia associated with minimal and moderate ischemic white matter hyperintensities: a multicenter prospective open-label clinical trial // *PLoS One.* — 2017. — V. 12. — e0182123.
61. Potkin S.G., Anand R., Hartman R. et al. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease // *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* — 2002. — V. 26. — P. 713-720.
62. Riu-Perez S., Tormos A.M., Perez S. et al. Vascular pathology: cause or effect in Alzheimer disease? // *Neurologia.* — 2018. — V. 33. — P. 112-120.
63. Sambamurti K., Greig N.H., Lahiri D.K. Advances in the cellular and molecular biology of the beta-amyloid protein in Alzheimer's disease // *Neuro-Molec. Med.* — 2002. — V. 1. — P. 1-20.

64. Schneider L.S., Anand R., Farlow M.R. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychopharmacol.* — 1998. — V. 10. — P. 26-34.
65. Seppi K., Weintraub D., Coelho K. et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2011. — V. 26. — P. S42-S80.
66. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2009. — V. 25. — P. 2439-2446.
67. Small G.W., Kaufer D., Mendiondj A. et al. Cognitive performance in Alzheimer's patients receiving rivastigmine for up to 5 years // *Int. J. Clin. Pract.* — 2005. — V. 59. — P. 473-477.
68. Svenningsson P., Westman E., Ballard C. et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment // *Lancet Neurol.* — 2012. — V. 11. — P. 697-707.
69. Weintraub D., Somogy M., Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis // *Amer. J. Alz. Dis. Other Dement.* — 2011. — V. 26. — P. 443-449.
70. Wesnes K.A., McKeith I., Edgar C. et al. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson's disease // *Neurology.* — 2005. — V. 65. — P. 1654-1656.

Отримано 19.02.2018 ■

Бурчинський С.Г.¹, Райченко К.В.², Гуца В.В.¹¹ДЗ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна²Київська міська клінічна лікарня, м. Київ, Україна**Препарати — інгібітори холінестерази в терапії деменцій: клініко-фармакологічні аспекти**

Резюме. У статті викладаються сучасні уявлення про фармакотерапію деменцій, зокрема про інгібітори ацетилхолінестерази (ІАХЕ), які сьогодні включені в усі світові рекомендації з лікування деменцій. Обґрунтуванню їх застосування на різних етапах когнітивних порушень присвячено значну кількість публікацій. На сьогоднішній день саме ІАХЕ виявилися

єдиною групою лікарських засобів, що відповідають потребам клінічної практики, тобто здатні справляти клінічно значимий терапевтичний ефект при задовільному рівні побічної дії.

Ключові слова: інгібітори ацетилхолінестерази; деменція; хвороба Альцгеймера; хвороба Паркінсона; донепезил; галантамін; ривастигмін; мемантин

S.H. Burchynskiy¹, K.V. Raichenko², V.V. Gushcha¹¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine²Kyiv Municipal Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine**Cholinesterase inhibitors in the therapy of dementia: clinical and pharmacological aspects**

Summary. The article presents modern ideas about the pharmacotherapy of dementia, in particular the use of acetylcholinesterase inhibitors, which are now included in all world guidelines for the treatment of dementias. A significant number of publications have been devoted to the substantiation of their application at various stages of cognitive impairment. To date, acetylcholinesterase inhibi-

tors have proved to be the only group of drugs which meet the needs of clinical practice, i.e. capable of providing a clinically relevant therapeutic effect with a satisfactory level of side effects.

Keywords: acetylcholinesterase inhibitors; dementia; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; donepezil; galantamine; rivastigmine; memantine