

Базисная терапия болезни Альцгеймера: современные тенденции

В статье представлены ключевые моменты патогенеза нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера — главного «виновника» развития старческого слабоумия. Приведены ключевые патогенетические звенья заболевания, рассмотрены основные методы лечения, современные тенденции базисной терапии с использованием наиболее широко применяемых препаратов.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, деменция, ингибиторы холинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов, донепезил, мемантин.

Нейродегенеративные заболевания. Актуальность проблемы

Отличительной чертой развития постиндустриального общества стало увеличение ожидаемой средней продолжительности жизни населения: с 50 до ≥ 76 лет в 1900 и 2000 г. соответственно. Старение населения в большей мере коснулось стран с развитой экономикой. В 2001 г. доля лиц пожилого возраста в социуме составила 60% с прогнозируемым увеличением до 71% к 2040 г. (Ferri C.P., 2005; WHO, 2012; Alzheimer's Disease International, 2015). Такая тенденция неминуемо приводит к увеличению в популяции количества лиц с возрастными заболеваниями, среди которых наиболее распространена болезнь Альцгеймера (БА) и связанные с ней расстройства памяти и старческое слабоумие (Galasko D., 2001). Частота БА у лиц в возрасте ≥ 65 лет составляет 5,4%, увеличиваясь по мере старения (Ferri C.P. et al., 2005). Это ежегодно приводит к инвалидизации 11,8% заболевших, уступая первенство лишь пациентам с повреждением спинного мозга и терминальной стадией рака. В период 2000–2010 гг. смертность пациентов с БА увеличилась на 68%, в то время как доля смертей от сердечно-сосудистой патологии, инсульта и рака предстательной железы демонстрировала тенденцию к снижению на 16%, 23% и 8% соответственно (Alzheimer's Association, 2014). Увеличение в общей популяции количества лиц с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ), приводящими к потере памяти и развитию глубокой деменции, как при БА, создает существенную медико-социальную проблему, требующую значительных финансовых затрат. Большую часть последних (56%) составляют немедицинские расходы, оцениваемые в 21 тыс. евро в год на одного заболевшего — больше, чем на поддержание больных сахарным диабетом (Ferri C.P., 2005; Alzheimer Europe, 2017). Проблема усугубляется отсутствием радикальных методов лечения для большинства НДЗ (Иллариошкин С.Н., 2008).

В настоящем обзоре освещены современные представления о возможных путях реализации эффективной помощи пациентам с деменцией на фоне БА с позиций доказательной медицины и последние достижения лекарственной терапии.

Краткий патоморфоз заболевания

На сегодня четкого представления и тем более единой теории этиологии БА и связанного с ней слабоумия нет. Отличительной чертой этого НДЗ является медленно прогрессирующая гибель нервных клеток с постепенно нарастающей атрофией соответствующих отделов мозга (Иллариошкин С.Н., 2008). Из всех существующих гипотез развития заболевания наиболее популярна теория отложения β -амилоида (белка, образующегося в результате протеолиза из трансмембранного гликопротеина) в ткани мозга и формирования внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-протеина внутри нервной клетки. Отложения β -амилоида приводят к гибели нейронов, находящихся рядом с сенильными бляшками. Одна из гипотез, объясняющих этот феномен, связывает его с активацией кальциевых каналов нервных клеток β -амилоидом, вызывая нарушение их поляризации (Farrell M.E. et al., 2018). Это приводит

к избыточному поступлению Ca^{2+} в клетки, свободнорадикальному окислению нейрональных мембран и гибели нервных клеток (Bloom G.S., 2014). Будучи внутриклеточным, в фосфорилированном состоянии в норме тау-протеин выполняет важную функцию в клетке, поддерживая стабильное функционирование микротрубочек при регулировании внутриклеточного транспорта. В патологическом состоянии в результате гиперфосфорилирования, что отмечают при БА, он становится нерастворимым. Выпадая в осадок, тау-протеин образует конгломераты в виде клубков, блокируя транспорт метаболитов практически всех систем в нейроне. Вовлечение в патологический процесс нейрональных отростков с их синапсами приводит к нейротрансмиттерному дефициту, транспортному коллапсу, амилоидозу нейрона и его гибели (Iqbal K. et al., 2005; Chun W., Johnson G.V., 2007).

Патологическое отложение как β -амилоида, так и тау-протеина, сопряжено с развитием сопутствующего воспалительного ответа и гибелью нейронов, синаптической дисфункцией, снижением нейротрансмиссии с последующей нейродегенерацией (Krstic D., Kluesel I., 2013). Гибель нервных клеток приводит к изменению функции моноаминергических нейронных систем, выделяющих глутамат, норадреналин и серотонин, нейропептидсодержащих систем и угнетению синтеза нейротрансмиттера ацетилхолина (Chap S.L. et al., 2000; Wenk G.L., 2003). Снижение концентрации последнего приводит к ухудшению деятельности холинергических рецепторов, изменение чувствительности глутаматных рецепторов — к ранним когнитивным нарушениям при БА. Взаимоотношения двух путей трансмиссивной передачи достаточно сложны, однако доказано, что чрезмерная активация глутаматных рецепторов приводит к дегенерации холинергических клеток при БА. Таким образом, изменение состояния глутаматных рецепторов и уровня церебрального глутамата рассматривают как универсальный механизм, характеризующий процесс развития как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений (Parsons C.G. et al., 2013).

Данная патогенетическая концепция составляет основу современной стратегии лечения пациентов с БА.

Подходы к медикаментозному лечению

Деменция, являясь тяжелой формой когнитивной дисфункции с прогрессирующим течением, требует постоянного патогенетического лечения. Лекарственная терапия, которой отводят первостепенное значение, позволяет значительно замедлить процесс нейродегенерации и прогрессирование когнитивных расстройств у пациентов с БА (Гаврилова С.И., 2003; Deardorff W.J., Grossberg G.T., 2016). Применяемые в настоящее время с этой целью лекарственные средства разнообразны, что обусловлено сложностью и многообразием механизмов патогенеза когнитивных нарушений при НДЗ. Предлагаемые терапевтические подходы включают:

- заместительную (базисную) терапию, направленную на преодоление нейротрансмиттерного дефицита;
- патогенетическую терапию (вакцинация и введение сывороток, снижающих образование β -амилоида и гиперфосфорилирование тау-протеина);

- комбинированную терапию;
- методы генной инженерии;
- нефармакологические методы.

Базисная терапия

В настоящее время к препаратам базисной, или заместительной, терапии пациентов с БА с доказанной эффективностью относят ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) (донепезил, ривастигмин, галантамин), антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) и их комбинации. Базисная терапия одобрена рядом авторитетных организаций, таких как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA), Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency — EMA), Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies — EFNS) и Европейская академия неврологии (European Academy of Neurology — EAN) (Areosa S.A. et al., 2004; Birks J., Harvey R.J., 2006; Hort J. et al., 2010; Schmidt R. et al., 2015; Deardorff W.J., Grossberg G.T., 2016; Alzheimer’s Association, 2017; European Medicines Agency, 2018). Варианты приема препаратов при БА разной степени тяжести, рекомендованные FDA, приведены в табл. 1. Уместно в этой связи привести обобщенный графический алгоритм рекомендаций Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) 2018 г. при лечении пациентов с наиболее распространенными формами деменции, включая ее развитие на фоне БА. Этот алгоритм может быть полезен в ситуации, затруднительной для однозначного принятия решения при назначении лекарственной терапии (табл. 2, 3).

ИХЭ

Данные исследований показали снижение прогрессирования БА в долгосрочной перспективе при применении ИХЭ, как при начальных проявлениях заболевания, так и при средней и тяжелой формах, когда уровень когнитивных расстройств, согласно Краткой шкале психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), рассматривался как тяжелая деменция (Farlow M.R., 2005; Black S.E. et al., 2007). Один из наиболее значимых эффектов ИХЭ — повышение синаптической доступности ацетилхолина за счет угнетения его распада — рассматривают как важный фактор замедления расстройств памяти и скорости усвоения информации (Rogawski M.A., 2004).

Предложены варианты заместительной терапии для компенсации холинергической недостаточности, которой отводят ведущую роль в патогенезе нарушений памяти и когнитивных нарушений при БА. Донепезил, хорошо изученный и широко применяемый селективный обратимый ИХЭ, — первый и единственный антихолинэстеразный препарат, лицензированный для лечения пациентов с тяжелой БА (Jelic V., Darreh-Shori T., 2010). Способность тормозить амилоидогенез и таким образом замедлять прогрессирование дегенеративного процесса позволяет включать его в лекарственную терапию на ранних стадиях заболевания (Castro A., Martínez A., 2006; Arce M.P. et al., 2009). Донепезил прочно занял свое место в лечении легких и умеренных когнитивных нарушений при БА, а результаты исследований, подтверждающие эффективность препарата при тяжелых проявлениях заболевания, стали основанием для его назначения и этой категории пациентов (Winblad B. et al., 2006).

Препарат обладает высокой биодоступностью, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, имеет длительный период полувыведения (около 70 ч), что позволяет применять его 1 раз в сутки. Начальная суточная доза донепезила составляет 5 мг с постепенным повышением до максимально переносимой.

Антагонисты NMDA-рецепторов

Большое значение сегодня придается глутаматергической нейротрансмиссии. Глутамат — важнейший возбуждающий нейромедиатор, участвующий в ускорении синаптической передачи нервного импульса и способный вызывать продолжительные изменения возбудимости нейронов (Cowburn R. et al., 1988). В то же время избыток глутамата приводит к чрезмерному накоплению ионов Ca^{2+} в нервных клетках и их гибели (Selkoe D.J., 2015). Таким образом, от нормализации работы NMDA-рецепторов в значительной мере зависит функционирование постсинаптических нейронов и синаптическая пластичность (Parsons C.G. et al., 2013).

Таблица 1. Препараты, рекомендованные FDA для лечения БА в зависимости от степени тяжести

Препарат	Лекарственная группа	Форма БА	Побочные эффекты
Мемантин	Антагонист NMDA-рецепторов	Умеренная и тяжелая	Головокружение, головная боль, запор, спутанность сознания
Галантамин	ИХЭ	Легкая и умеренная	Тошнота, рвота, диарея, снижение массы тела и аппетита
Донепезил	ИХЭ	Легкая, умеренная и тяжелая	Тошнота, рвота, диарея
Ривастигмин	ИХЭ	Легкая и умеренная (при тяжелой форме — пластырь)	Тошнота, рвота, диарея, уменьшение массы тела, потеря аппетита, мышечная слабость
Донепезил + мемантин	ИХЭ + антагонист NMDA-рецепторов	Умеренная и тяжелая	Тошнота, рвота, диарея, головокружение, головная боль, запор, спутанность сознания

Таблица 2. Выбор лечебной тактики у пациентов с БА

Категория пациентов	Форма БА		
	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Пациенты с впервые диагностированной БА	Рекомендовать как средства для монотерапии: • донепезил • галантамин • ривастигмин	Рекомендовать как средства для монотерапии: • мемантин	Рекомендовать как средство монотерапии: • мемантин
Пациенты с непереносимостью ИХЭ или с противопоказаниями к их применению		Рекомендовать как средство монотерапии: • мемантин	Предложить как средство дополнительной терапии: • мемантин
Пациенты, применяющие ИХЭ		Рассмотреть возможность дополнительной терапии: • мемантин	Не прекращать прием ИХЭ лишь ввиду тяжести проявлений болезни

Таблица 3. Кто может назначать медикаментозную терапию пациентам с БА?

Пациентам, не принимающим ривастигмин, донепезил, галантамин, мемантин, лечение следует начинать только после консультации узкопрофильного специалиста: • врачей вторичного звена (психиатр, гериатр, невролог); • других медицинских работников, имеющих опыт диагностики и лечения БА (семейные врачи, медицинская сестра-консультант, медицинская сестра широкого профиля).	Пациентам, постоянно принимающим ривастигмин, донепезил, галантамин, врачи первичного звена могут назначить мемантин без консультации узкопрофильного специалиста
При принятии решения о начале медикаментозного лечения первое вмешательство могут осуществлять врачи первичного звена	

Одним из наиболее изученных препаратов, действующих на глутаматергическую систему, является антагонист NMDA-рецепторов мемантин, применение которого значительно расширило клинические возможности лечения пациентов с когнитивными нарушениями при БА. Выступая в качестве неконкурентного антагониста NMDA-рецептора с умеренной аффинностью, мемантин предотвращает патологический приток ионов кальция, не нарушая при этом физиологическую нейротрансмиссию, важную для процессов обучения, памяти и повышения повседневной активности (Компендиум — лекарственные препараты, 2018). Данные рандомизированных исследований подтверждают эффективность мемантина после 6 мес применения у пациентов с умеренной и тяжелой БА (Arosa S.A. et al., 2005). Доказано положительное влияние на процесс восстановления дефицита запоминания (обучения) и синаптической пластичности (Möbius H.J., 1999; Zekry D. et al., 2002).

Таким образом, круг пациентов для приема мемантина нашел свое отражение в рекомендациях NICE (2018), согласно которым у пациентов с установленным диагнозом БА, уже принимающих ИХЭ, следует рассмотреть назначение мемантина для монотерапии вместо ИХЭ при умеренной форме БА или в дополнение к ИХЭ

при тяжелой форме заболевания. Препарат также может быть рассмотрен к назначению при непереносимости или противопоказании к приему ИХЭ либо в дополнение к уже назначенному ИХЭ для повышения эффективности лечения. Терапию лиц с БА, еще не принимавших ИХЭ или мемантин, следует начинать лишь после соответствующей консультации врача-специалиста (психиатра, гериатра или невролога). Пациентам с установленным диагнозом БА, которые уже принимают ИХЭ, терапию мемантином могут назначать врачи первичного звена медицинской помощи, медсестры-консультанты или медсестры психиатрических отделений, имеющие опыт обслуживания и лечения пациентов с БА. Необходимо учесть, что прекращать прием ИХЭ при назначении мемантина не следует без особых на то оснований (NICE, 2018).

Мемантин следует применять ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время, независимо от приема пищи, что удобно для пациентов пожилого возраста. Максимальная суточная доза препарата — 20 мг, она же и поддерживающая. Лечение осуществляют путем ступенчатого наращивания дозы в течение нескольких недель, начиная с 5 мг с постепенным увеличением на 5 мг каждую неделю до максимальной. Эффект препарата имеет отсроченное действие и требует длительного его приема.

Комбинированная терапия донепезил + мемантин

Обе вышеуказанные нейротрансмиттерные системы — холинэргическая и глутаматергическая — находятся в тесной взаимосвязи. Их содружественная работа в нейронной сети коры и гиппокампа, ответственных за высшие интегративные функции мозга, включая обучение и память, дала основание сочетанному применению ИХЭ и антагонистов NMDA-рецепторов при БА (Danysz W., Parsons C.G., 2012). Так, данные крупного анализа рандомизированных исследований подтверждают клинические преимущества сочетанного применения донепезила и мемантина в сравнении с монотерапией указанными препаратами (Atri A. et al., 2015). Терапия мемантином в широком диапазоне доз (в среднем 20 мг/сут) в сочетании с донепезилом хорошо переносилась почти всеми пациентами (98%) в течение среднего периода наблюдения 4 мес (Hartmann S., 2003). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании проведено сравнение эффективности и безопасности применения мемантина и плацебо у 404 пациентов с БА средней и тяжелой степени, уже получавших стабильное лечение донепезилом. Участники были рандомизированы для приема мемантина (начальная доза 5 мг/сут, повышенная до 20 мг/сут) или плацебо в течение 24 нед. У пациентов, получавших донепезил в стабильной дозе, добавление мемантина обеспечило значительно лучшие результаты лечения, чем плацебо, по показателям познавательной деятельности, активности в повседневной жизни, глобальным исходам и поведению при хорошей переносимости (Tariot P.N. et al., 2004). Эти результаты позволяют предположить, что комбинация мемантин + донепезил представляет собой новый подход к лечению пациентов с БА средней и тяжелой степени. Формирование устойчивого общего клинического улучшения при сочетанном применении двух препаратов вселяет определенный оптимизм в достижении улучшения качества лечения.

С целью улучшения медикаментозного лечения деменции, обусловленной прогрессированием БА, создан комбинированный препарат, содержащий два лекарственных средства: донепезил и мемантин. Эта лекарственная форма утверждена FDA для лечения пациентов со средней и тяжелой формой БА (Deardorff W.J., Grossberg G.T., 2016). Комбинированный препарат разработан с учетом физических и химических параметров каждого из компонентов и их относительной биодоступности. В ходе исследований установлено, что комбинированный препарат биоквивалентен одновременному приему 2 таблеток — мемантина и донепезила, при этом обладает таким же фармакокинетическим профилем и биодоступностью, что и изолированные лекарственные формы (Boinpally R. et al., 2015). Клиническая же эффективность превосходила таковую монотерапии при меньшем количестве побочных эффектов, что в долгосрочной перспективе сопровождалось снижением частоты размещения больных в дом престарелых (Lopez O.L. et al., 2009; Gauthier S., Molinuevo J.L., 2013; Rountree S.D. et al., 2013). Когнитивное и функциональное снижение значительно более

замедляется по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию. Преимущества комбинированной терапии увеличиваются со временем и сохраняются на протяжении последующих 4 лет (Atri A. et al., 2008; Gauthier S., Molinuevo J.L., 2013; Schmidt R. et al., 2015). Явное замедление прогрессирования когнитивных нарушений при применении комбинированной терапии увеличивает продолжительность амбулаторного лечения до потребности в размещении в дом престарелых (где расходуется большая часть средств, идущих на уход и обслуживание пациентов): 5,54 и 4,57 года для комбинированного лечения и монотерапии ИХЭ соответственно. Это косвенно отразилось на экономической составляющей лечения: затраты снизились, несмотря на более высокую стоимость комбинированной терапии (Touchon J. et al., 2014; Jelic V., Winblad B., 2016).

Заключение

Сегодня, несмотря на продолжающийся активный поиск новых методов лечения больных БА, базисная (заместительная) терапия составляет основу лечения. Важное место в ней занимают ИХЭ донепезил и антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Благодаря их применению в клинической практике достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с БА. Дальнейшее улучшение фармакотерапии заболевания обусловлено применением в клинической практике препаратов с замедленным высвобождением, что значительно облегчило лечебный процесс, сделав его более эффективным и безопасным. Создание лекарственной комбинации на базе хорошо зарекомендовавших себя препаратов мемантина и донепезила стало очередным шагом вперед на пути повышения качества лечения пациентов. Благодаря этому терапия стала более безопасной, расширился круг пациентов, получивших доступ к лечению. Немаловажным является также удлинение амбулаторного периода лечения таких пациентов.

Список использованной литературы

- Гаврилова С.И. (2003) Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Пульс, Москва, 319 с.
- Иллариошкин С.Н. (2008) Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний. Нервы, 1: 11–13.
- Компендиум — лекарственные препараты (2018) Мемантин (Memantine) (<https://compendium.com.ua/inn/77/342/memantine/>).
- Alzheimer Europe (2017) Dementia in Europe Yearbook 2017 (<https://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-Yearbooks>).
- Alzheimer's Association (2014) 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.*, 10(2): e47–e92.
- Alzheimer's Association (2017) FDA-approved treatments for Alzheimer's (<https://www.alz.org/media/Documents/fda-approved-treatments-alzheimers-ts.pdf>).
- Alzheimer's Disease International (2015) World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia (<https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>).
- Arce M.P., Rodríguez-Franco M.I., González-Muñoz G.C. et al. (2009) Neuroprotective and cholinergic properties of multifunctional glutamic acid derivatives for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Med. Chem.*, 52(22): 7249–7257.
- Areosa S.A., McShane R., Sherriff F. (2004) Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4: CD003154.
- Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. (2005) Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD003154.
- Atri A., Hendrix S.B., Pejović V. et al. (2015) Cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia: a pooled area under the curve analysis. *Alzheimers Res. Ther.*, 7(1): 28.
- Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H. (2008) Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 22(3): 209–221.
- Birks J., Harvey R.J. (2006) Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD001190.
- Black S.E., Doody R., Li H. et al. (2007) Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*, 69(5): 459–469.
- Bloom G.S. (2014) Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.*, 71(4): 505–508.
- Boinpally R., Chen L., Zukin S.R. et al. (2015) A novel once-daily fixed-dose combination of memantine extended release and donepezil for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: two phase I studies in healthy volunteers. *Clin. Drug Investig.*, 35(7): 427–435.
- Castro A., Martinez A. (2006) Targeting beta-amyloid pathogenesis through acetylcholinesterase inhibitors. *Curr. Pharm. Des.*, 12(33): 4377–4387.

Chan S.L., Lu C., Mattson M.P. (2000) Modification of cysteine proteases and AMPA receptor subunits by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal: impact on neuronal apoptosis and necrosis. *Neurobiol. Aging.*, 21(1): 17.

Chun W., Johnson G.V. (2007) The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. *Front. Biosci.*, 12: 733–756.

Cowburn R., Hardy J., Roberts P., Briggs R. (1988) Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 86(1): 109–113.

Danysz W., Parsons C.G. (2012) Alzheimer's disease, β -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. *Br. J. Pharmacol.*, 167(2): 324–352.

Deardorff W.J., Grossberg G.T. (2016) A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des. Devel. Ther.*, 10: 3267–3279.

European Medicines Agency (2018) Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf).

Farlow M.R. (2005) The search for disease modification in moderate to severe Alzheimer disease. A critical review of current evidence. *Neurology*, 65(Suppl. 3): S25–S30.

Farrell M.E., Chen X., Rundle M.M. et al. (2018) Regional amyloid accumulation and cognitive decline in initially amyloid-negative adults. *Neurology*, 91(19): e1809–e1821.

Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al.; Alzheimer's Disease International (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503): 2112–2117.

Galasko D. (2001) New approaches to diagnose and treat Alzheimer's disease: a glimpse of the future. *Clin. Geriatr. Med.*, 17(2): 393–410.

Gauthier S., Molinuevo J.L. (2013) Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 9(3): 326–331.

Hartmann S., Möbius H.J. (2003) Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 18: 81–85.

Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al.; EFNS Scientist Panel on Dementia (2010) EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.*, 17(10): 1236–1248.

Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al. (2005) Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1739(2–3): 198–210.

Jelic V., Darreh-Shori T. (2010) Donepezil: a review of pharmacological characteristics and role in the management of Alzheimer disease. *Clin. Med. Ins. Ther.*, 2: 771–788.

Jelic V., Winblad B. (2016) Alzheimer disease. Donepezil and nursing home placement – benefits and costs. *Nat. Rev. Neurol.*, 12(1): 11–13.

Krstic D., Knuesel I. (2013) The airbag problem – a potential culprit for bench-to-bedside translational efforts: relevance for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.*, 1: 62.

Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S. et al. (2009) Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 80(6): 600–607.

Möbius H.J. (1999) Pharmacologic rationale for memantine in chronic cerebral hypoperfusion, especially vascular dementia. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.*, 13(Suppl. 3): S172–S178.

NICE (2018) Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (<https://www.nice.org.uk/guidance/NG97>).

Parsons C.G., Danysz W., Dekundy A., Pulte I. (2013) Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res.*, 24(3): 358–369.

Rogawski M.A. (2004) What is the rationale for new treatment strategies in Alzheimer's disease? *CNS Spectr.*, 9(7 Suppl. 5): 6–12.

Rountree S.D., Atri A., Lopez O.L., Doody R.S. (2013) Effectiveness of antedementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.*, 9(3): 338–345.

Schmidt R., Hofer E., Bouwman F.H. et al. (2015) EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.*, 22(6): 889–898.

Selkoe D.J. (2015) Alzheimer's Disease. In: R.N. Rosenberg, J.M. Pascual (Eds.) *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease* (Fifth Edition). Elsevier, p. 753–768.

Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. et al. (2004) Memantine plus donepezil improves physical and mental health in people with Alzheimer's disease. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA*, 291: 317–324.

Touchon J., Lachaine J., Beauchemin C. et al. (2014) The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. *Eur. J. Health Econ.*, 15(8): 791–800.

Wenk G.L. (2003) Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry*, 64 Suppl. 9: 7–10.

WHO (2012) Dementia: a public health priority (https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/).

Winblad B., Kilander L., Eriksson S. et al.; Severe Alzheimer's Disease Study Group (2006) Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*, 367(9516): 1057–1065.

Zekry D., Hauw J.J., Gold G. (2002) Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 50(8): 1431–1438.

Александр Осадчий,
редакция журнала «Український медичний часопис»

UA-MEMO-PUB-022019-011

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

«Український медичний часопис» став доступним у соціальних мережах і месенджерів

Шановні колеги! «Український медичний часопис» створено насамперед для спеціалістів охорони здоров'я, фахівців, які чи не найбільше цінують час. Тому наше видання розширює перелік сучасних каналів зв'язку, адже ми прагнемо стати для вас у тому числі найближчим і найзручнішим джерелом актуальної інформації зі світу медицини. Запрошуємо вас долучитися до:

- Viber-спільноти;
- Telegram-каналу;

- сторінки Facebook;
- Twitter.

Нагадаємо, що одним з основних принципів роботи нашого проекту є доказовість. Ми використовуємо лише перевірені та офіційні джерела, які також сповідують політику «evidence based medicine». Слід зазначити, що зі свого боку ми дотримуємося правил ліцензування Attribution Non-Commercial Share Alike: цей тип цитування дозволяє іншим редагувати, виправляти та брати наш контент за основу в некомерційних цілях за умови посилання на наше авторство та ліцензування своїх нових публікацій на тих самих умовах.

Колектив «Українського медичного часопису»

ПІДПИШІТЬСЯ
в один клік
на www.umj.com.ua