



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

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

## Ривастигмин: новые возможности в фармакотерапии деменций

Рассмотрены современные проблемы фармакотерапии различных форм деменций. Обоснована концепция холинергической фармакотерапии как эффективного пути патогенетического воздействия на ослабление когнитивных процессов. Особое место в качестве инструмента лечебной стратегии нейродегенеративных и сосудистых форм деменций отведено селективному ингибитору ацетилхолинэстеразы — ривастигмину. Подробно проанализированы механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность данного препарата, его преимущества перед другими препаратами этой группы и обоснована целесообразность его применения при различных формах когнитивных, поведенческих и психических расстройств при деменциях.

**Ключевые слова:** деменции, фармакотерапия, ривастигмин.

### Деменции — взгляд на проблему

Разработка средств и методов фармакотерапии всех форм деменций является одним из наиболее актуальных направлений в нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Это обусловлено значимостью проблемы болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СД) в инвалидизации населения старших возрастных групп. Значительные демографические изменения в промышленно развитых странах в течение XX века привели к 2—3-кратному увеличению доли пожилых и значительно большему возрастанию доли очень старых людей в популяции.

Сегодня ВОЗ расценивает БА как одну из главных причин инвалидности и зависимости от посторонней помощи среди старых людей. В частности, в США около половины лиц, находящихся в гериатрических учреждениях, страдают БА и родственными заболеваниями, ведущими к слабоумию [66]. Среди лиц старше 60 лет БА встречается почти у 5 %, среди лиц старше 85 лет — более чем у 20 % [21]. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, распространенность тяжелой степени слабоумия, возникающего при БА, среди лиц старше 65 лет составляет 10 %, а рассчитанный кумулятивный риск возникновения тяжелых форм слабоумия у лиц 85-летнего возраста — 50 %, причем общее число таких

больных, согласно демографическим прогнозам, будет неуклонно возрастать [60, 66].

Не менее актуальна сегодня проблема СД. Доля этого заболевания составляет около 20 % от всех случаев деменции [7]. Оно является второй по частоте причиной развития слабоумия после БА.

Актуальность проблемы СД обусловлена как широкой ее распространенностью, так и социально-экономическими последствиями, поскольку данное заболевание без соответствующего лечения достаточно быстро приводит к инвалидизации больного. Кроме того, продолжительность жизни при СД существенно ниже, чем даже при БА, — 2/3 больных СД умирают в течение 3 лет после установления диагноза [74].

В Украине именно СД является наиболее распространенной формой деменции — на ее долю приходится 42 % [20], что связано с высокой частотой цереброваскулярной патологии и меньшей продолжительностью жизни по сравнению с развитыми странами, то есть значительная часть населения страны не доживает до возраста манифестации БА. При этом темпы роста заболеваемости СД впечатляют — в среднем на 40 % за 5 лет [7]. В большинстве случаев СД выявляют нейродегенеративный компонент той или иной степени выраженности, поэтому в клинической практике чаще встречаются не изолированные сосудистые, а смешанные формы деменций, что определяет терапевтическую стратегию у таких больных [10].

Большое значение имеют также такие формы деменций, как деменция при болезни Паркинсона (ДБП) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ). При поперечном исследовании пациентов с болезнью Паркинсона (БП) деменцию различной степени тяжести выявили в 15—40 % случаев [18, 46], а риск ее развития у данной категории пациентов был в 5—6 раз выше, чем у лиц того же возраста в общей популяции [46].

ДТЛ по распространенности в мире занимает 3-е место, уступая лишь БА и смешанным формам, и встречается чаще, чем собственно СД. На долю ДТЛ приходится от 10 до 22 % случаев деменции [16]. Она характеризуется тяжелой клинической картиной — сочетанием когнитивных, аффективных и психических нарушений с симптомами БП, что осложняет выбор адекватной фармакотерапии.

Таким образом, деменцию сегодня рассматривают как важнейшую после сердечно-сосудистой и онкологической патологии медико-социальную проблему [23, 66]. В рамках скринингового исследования распространенности деменции среди лиц старше 60 лет в отечественной популяции (г. Киев) выявлено, что ее частота составляет 10,4 % [4], то есть ненамного отличается от показателей в развитых странах.

В настоящее время общепризнано, что борьба с деменциями будет успешной только в случае применения терапевтического воздействия на максимально ранней стадии заболевания, а еще вероятнее — при возможности реализации фармакопрофилактического подхода. Поэтому проблема создания и внедрения в клиническую практику эффективных средств фармакотерапии деменций является актуальной в нейрофармакологии.

В целом в фармакотерапии деменций можно выделить три основных стратегических направления:

- 1) стимуляция холинергической нейромедиации;
- 2) нейропротекторное действие;
- 3) нейротрофическое действие.

При сосудистых и смешанных формах деменций к упомянутым направлениям добавляется вазотропное действие.

Вместе с тем, реально затормозить нейродегенеративный процесс можно только с помощью специфической патогенетической фармакотерапии. При этом наиболее эффективным путем является воздействие на холинергические процессы в мозге [1, 6, 59].

#### **Холинергическая фармакотерапия деменций — цели и возможности**

Как известно, ведущим нейрхимическим механизмом развития всех форм возраст-зависимой когнитивной дисфункции является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах [27,

57]. Согласно современным представлениям, именно холинергическая медиация играет ведущую роль в регуляции процессов памяти и когнитивных функций [27], поэтому ослабление холинергических влияний непосредственно связано с основным клиническим проявлением деменции — синдромом слабоумия. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — основных морфологических признаков БА.

Степень холинергического дефицита в корковых отделах тесно связана с уменьшением количества нейронов в базальных отделах головного мозга, особенно в области базального ядра Мейнхерта, где располагаются нейроны, продуцирующие ацетилхолин. Помимо этого, в коре мозга уменьшается количество холинергических рецепторов. Недавние экспериментальные данные свидетельствуют, что дефицит центральных холинергических систем может приводить к отложению в головном мозге патологического белка —  $\beta$ -амилоида в виде сенильных бляшек — одного из главных нейроморфологических субстратов БА. Увеличение концентраций ацетилхолина в мозге, в свою очередь, способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов, то есть оказывает выраженный нейропластический эффект [41].

Сегодня четко установлено, что выраженность холинергического дефицита непосредственно коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита и психопатологической симптоматики [11, 36] и проявляется при всех нозологических формах деменций. При этом собственно когнитивные нарушения обусловлены преимущественно недостаточностью ацетилхолина в коре, а поведенческие, аффективные и психотические реакции — дефицитом холинергических влияний в лимбической системе [54]. Именно холинергическая недостаточность является пусковым механизмом нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС и вторичного вовлечения моноаминергических, глутаматергической и пептидергических систем в патологический процесс при деменциях [54, 73].

Вместе с тем известно, что ослабление холинергических процессов в мозге является одним из наиболее характерных феноменов старения мозга, фундаментом, на котором развиваются как собственно возрастное снижение когнитивных функций, так и дементные нарушения [5, 22]. Поэтому холинергическую фармакотерапию можно рассматривать в качестве обоснованного патогенетического воздействия на механизмы развития как всех форм деменций, так и более мягких форм когнитивного дефицита, в частности синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР).

Ацетилхолин образуется в пресинаптических терминалях под воздействием холинацетилтранс-

феразы, затем накапливается в везикулах, в которых он транспортируется к пресинаптической мембране. После выделения ацетилхолина в синаптическую щель он связывается с постсинаптическими холинергическими рецепторами. Разрушение ацетилхолина происходит под действием фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), содержащейся как в области пресинаптической, так и постсинаптической мембраны. На важную патогенетическую роль АХЭ в развитии БА указывает тот факт, что экзогенное добавление АХЭ к  $\beta$ -амилоиду в клеточной культуре ускоряет образование амилоидных нейрофибрилл [58], то есть АХЭ действует как непосредственный стимулятор формирования морфологического субстрата БА.

Активность АХЭ повышается при старении и всех формах деменций в коре и подкорковых ядрах [36]. Таким образом, сегодня роль АХЭ как важнейшего фактора патогенеза деменций не вызывает сомнения, особенно на начальных стадиях развития патологического процесса, поскольку на поздних стадиях активность АХЭ уменьшается по мере прогрессирования дегенерации холинергических нейронов.

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 выражена в разных регионах коры, а БХЭ — в подкорковом белом веществе [40, 50, 53]. В норме БХЭ принимает незначительное участие в катаболизме ацетилхолина (соотношение АХЭ : БХЭ в нормальном мозге составляет 10 : 1), однако уровень БХЭ резко повышается по мере развития нейродегенеративного процесса, причем гораздо существеннее, чем содержание АХЭ. У пациентов с выраженными формами деменций соотношение АХЭ : БХЭ изменяется на противоположное — 1 : 10 [28, 53].

Известны две изоформы АХЭ и БХЭ — G1 (представлена преимущественно в ЦНС — в коре, гиппокампе и лимбической системе в целом) и G4 (преимущественно в периферических органах). При деменциях избирательно повышается содержание изоформы G1 [53]. Высокие концентрации БХЭ выявлены в сенильных бляшках, фибриллярных клубочках и стенке сосудов (при амилоидной ангиопатии) [11, 34]. БХЭ обладает выраженной нейротоксичностью — ее добавление к  $\beta$ -амилоиду в клеточной культуре активирует образование нейрофибрилл в большей степени, чем добавление АХЭ, поэтому БХЭ рассматривают как существенный фактор формирования сенильных бляшек [50, 55]. С повышением активности БХЭ связывают увеличение выраженности церебральной атрофии и размеров желудочковой системы при прогрессировании когнитивных нарушений. Кроме то-

го, повышение активности БХЭ в лимбической системе может влиять на выраженность аффективных и поведенческих расстройств у пациентов с деменцией [31]. Активность БХЭ в ЦНС повышается и в процессе старения без признаков деменции, то есть является возраст-зависимым феноменом [73], а явления нейродегенерации лишь ускоряют и усиливают данный процесс. Применение специфических ингибиторов БХЭ в эксперименте приводит к улучшению способности к обучению, памяти, внимания, зрительно-пространственных функций [31, 53]. 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 основной группы лекарственных средств, применяемых в фармакотерапии деменций, — ингибиторов АХЭ (ИАХЭ).

#### **Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: от фармакологии — к фармакотерапии**

Препараты ИАХЭ сегодня включены во все мировые рекомендации по лечению деменций. Обоснованию их применения на различных этапах когнитивных нарушений посвящено большое количество публикаций [1, 3, 6, 12, 50, 59]. На сегодняшний день ИАХЭ оказались единственной группой лекарственных средств, способной оказывать клинически значимый терапевтический эффект при удовлетворительном уровне побочного действия.

Вследствие ингибирования активности АХЭ повышается синаптическая концентрация медиатора и, соответственно, усиливаются физиологические эффекты, опосредуемые взаимодействием ацетилхолина с постсинаптическими холинорецепторами. Данный способ стимуляции нейромедиации является в определенной степени более «физиологичным», чем прямое экзогенное воздействие на рецепторные структуры, и в большей степени позволяет регулировать степень выраженности желаемого эффекта, а значит, обеспечить более прогнозируемый результат лечения.

Кроме того, под влиянием ИАХЭ снижается повышенная активность глутаматергической нейромедиации и, соответственно, ослабляется важное звено патогенеза деменций, связанное с избыточной активацией глутаматергических процессов в мозге, а также тормозится образование амилоида в мозге, ослабляются воспалительные процессы, имеющие большое значение при дегенеративной и сосудистой патологии, усиливается перфузия мозга, замедляется нарастание атрофии корковых структур [15, 52, 66].

Таким образом, ИАХЭ сегодня можно рассматривать как препараты не только заместительной, но и патогенетической, болезнь-модифицирующей терапии [15].

Однако первые попытки применения «классического» ИАХЭ — физостигмина — при БА не привели к ожидаемым результатам и сопровождались рядом серьезных побочных эффектов, связанных с гиперактивностью холинергической системы. Как более оптимистичные рассматривали результаты применения другого ИАХЭ — препарата Такрин (тетрагидроаминоакридин), свидетельствующие о его положительном влиянии на когнитивные функции и поведенческие расстройства [8, 38]. В то же время в ряде исследований не отмечена какая-либо положительная динамика при применении Такрина даже на ранних стадиях дементного процесса [27]. Кроме того, Такрин оказался гепатотоксическим препаратом, а также вызывал расстройства функций желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея), что часто приводило к отказу от дальнейшего лечения.

Недостаточная эффективность и побочные эффекты упомянутых средств во многом связаны с отсутствием их селективного влияния на ЦНС по сравнению с действием на АХЭ периферических органов. В связи с этим новый этап в лечении деменций связан с внедрением в клиническую практику селективных ИАХЭ нового поколения — онепезила, галантамина и ривастигмина.

Донепезил, в отличие от других ИАХЭ, является «чистым» ИАХЭ без сопутствующих эффектов в отношении звеньев холинергической медиации (пре- и постсинаптических) [17], что может способствовать повышению безопасности при применении данного препарата, однако с фармакологической точки зрения сужает спектр клинико-фармакологических эффектов данного средства.

При клиническом изучении донепезила в рамках БА установлено, что данный препарат улучшает внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей, краткосрочную и долгосрочную память, зрительно-пространственные и речевые функции [13, 52], в меньшей степени влияет на оперативную память, ориентирование и, особенно, внимание. В то же время влияние донепезила на психоэмоциональную сферу и поведенческие расстройства в большинстве случаев не является клинически значимым [30, 50], что ограничивает его ценность как препарата выбора в лечении клинических форм, сопровождающихся широким спектром психопатологических расстройств.

Побочные эффекты при лечении донепезилом преимущественно связаны с проявлениями гиперактивации холинергических систем ЦНС и организма в целом. Их можно объединить в две 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 бывают 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 с патологией сердечно-сосудистой системы, и требуют безоговорочной отмены препарата [8, 56].

Таким образом, донепезил, исходя из его механизмов действия и опыта применения в фармакологии деменций, следует рассматривать как эффективный «чистый активатор» когнитивных процессов с ограниченным воздействием на сопутствующую симптоматику в рамках деменций.

Галантамин — это природное соединение — алкалоид, получаемый из клубней и цветов некоторых видов подснежника (*Galanthus*) и характеризующийся, помимо ингибирования активности АХЭ, влиянием на никотиновые Н-холинорецепторы мозга. Под влиянием галантамина повышается чувствительность как пре-, так и постсинаптических Н-холинорецепторов к естественному медиатору — ацетилхолину, происходит активация рецептор-эффекторных реакций, а также усиливается выброс ацетилхолина из нервного волокна в синаптическую щель.

На сегодняшний день доказательная база эффективности галантамина при деменциях уступает таковой других препаратов ИАХЭ вследствие ограниченного количества клинических испытаний данного препарата, проведенных в современном формате рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Хотя имеются свидетельства эффективности галантамина в терапии БА [43] и СД [47], в целом сфера его клинического действия ограничена влиянием на когнитивные функции, не затрагивая психоэмоциональных и поведенческих расстройств, что сужает возможности применения галантамина при деменциях и позволяет сопоставить их с таковыми донепезила. При применении галантамина часто встречаются такие побочные эффекты, как диспепсические расстройства, гипотензия и нарушения проводимости миокарда [56], что ограничивает его практическое применение, особенно при сопутствующей соматической патологии, и осложняет достижение комплаенса.

В настоящее время наибольший интерес фармакологов и клиницистов привлекает оценка возможностей еще одного селективного ИАХЭ — ривастигмина, позволяющая по-новому взглянуть на перспективы фармакотерапии разных форм деменций путем целенаправленного холинергического воздействия.

### Ривастигмин и его возможности в современной медицине

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

Главная особенность ривастигмина — селективное медленно обратимое ингибирующее действие в отношении как АХЭ, так и БХЭ в ЦНС [9, 11, 31, 64], причем препарат является максимально селективным из всех ИАХЭ в отношении специфичности влияния на данные ферменты в ЦНС. Ривастигмин — это единственный препарат из группы ИАХЭ, направлен на ингибирование активности БХЭ — важнейшего звена в патогенезе разных форм деменций. Кроме того, данный препарат селективно ингибирует G1-изоформу АХЭ и БХЭ, то есть влияет на активность этих ферментов преимущественно в лобно-темпоральных зонах коры, гиппокампе и лимбической системе — основных регионах холинергической дегенерации, с которыми связано формирование когнитивной, аффективной и психотической симптоматики при деменциях [31, 53]. При этом он не влияет на активность АХЭ и БХЭ в других регионах ЦНС, в частности, в базальных ганглиях (с чем связано практически полное отсутствие у ривастигмина экстрапирамидных побочных эффектов). Ривастигмин также не влияет на G4-изоформу АХЭ и БХЭ, что способствует безопасности лечения — минимизации риска развития брадикардии, аритмий, выраженной астении, мышечных подергиваний и других типичных для ИАХЭ осложнений.

В данное время ривастигмин рассматривают как единственный доступный инструмент «двойной» лечебной стратегии в фармакотерапии БА и других форм деменций — одномоментного ингибирования АХЭ и БХЭ [11, 23, 36]. Недостаточная эффективность ИАХЭ при разных формах деменций и значительное число нон-респондеров во многих случаях объясняются недостаточностью ингибирования только АХЭ для проявления клинически значимого действия, особенно на более поздних стадиях дементного процесса, когда резко возрастает роль БХЭ в процессах нейродегенерации [11, 49]. Так, ривастигмин оказывает терапевтический эффект у пациентов с БА, у которых отсутствует клиническая реакция на донепезил, что связывают именно с действием ривастигмина на БХЭ, отсутствующим у «чистого» ингибитора АХЭ — донепезила [33]. Поэтому именно у ривастигмина за счет «двойного» механизма действия могут быть выявлены новые терапевтические возможности ИАХЭ.

В эксперименте показано торможение патологического процессинга белка-предшественника ами-

лоида в  $\beta$ -амилоид под влиянием ривастигмина [70], то есть данный препарат обладает непосредственным нейропротекторным действием за счет влияния на молекулярно-биологические механизмы развития БА, причем упомянутое действие коррелировало с уменьшением проявлений когнитивного дефицита. Установленный факт имеет большую ценность в связи с тем, что одна из важнейших стратегических задач в лечении БА — сочетанная коррекция холинергического дефицита и торможение формирования  $\beta$ -амилоидных бляшек — до появления ривастигмина оставалась нерешенной [49].

Еще одно уникальное для ИАХЭ свойство ривастигмина — способность улучшать метаболизм глюкозы в коре полушарий у пациентов с деменцией, что тесно коррелирует с улучшением памяти и когнитивных функций [68]. Учитывая важную роль нейрометаболических нарушений в патогенезе сосудистых и смешанных форм деменций, упомянутый эффект существенно расширяет потенциальные клинические возможности ривастигмина.

Кроме того, ривастигмин обладает целым рядом существенных в фармакокинетическом плане преимуществ. Нередко значение фармакокинетических параметров при выборе препарата недооценивается практическими врачами. Однако они часто имеют решающее значение для обеспечения эффективности и безопасности проводимой терапии. Ривастигмин полностью и быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Пик его концентрации в плазме достигается уже через 1 ч после приема, то есть гораздо быстрее, чем у других ИАХЭ. Препарат быстро выводится из организма (90 % — в течение 24 ч), 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 почечной экскреции. Это означает, что ривастигмин имеет минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия с большинством других препаратов нейро- и соматотропного типа действия, метаболизирующихся через систему цитохрома P450, а значит, может безопасно применяться при разных вариантах комбинированной терапии у пациентов с деменциями, в том числе и при сопутствующей соматической патологии. Ривастигмин имеет четкую линейную дозозависимую фармакологическую активность, что упрощает дозовый режим и минимизирует риск развития неожиданных побочных эффектов [9, 31].

Данные о механизмах действия и фармакологических преимуществах ривастигмина стали поводом для его широкого клинического изучения при разных формах деменций.

Наиболее подробно ривастигмин 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 плацебоконтролируемых исследований. Ривастигмин в дозе 6—12 мг/сут при курсовом лечении до 26 нед достоверно уменьшал выраженность когнитивных расстройств при оценке по шкалам MMSE, CGI, ADAS-cog и др. [9, 23, 36, 49, 71, 79], причем его эффективность имела четкий дозозависимый характер. Кроме того, ривастигмин, единственный из всех ИАХЭ, продемонстрировал достоверное позитивное влияние на функцию внимания при оценке по шкале ADAS-Noncog [36]. Упомянутые исследования проводили у 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 [37, 44, 78].

Когнитивные эффекты ривастигмина сохраняются в течение 2 лет непрерывного приема препарата [36, 73]. К концу указанного срока выявлено существенное торможение прогрессирования когнитивного дефицита по сравнению с группой плацебо, что свидетельствует о наличии у препарата нейротропного действия. Даже при максимально длительном исследовании приема ривастигмина — 5 лет — пациенты, получавшие препарат, были когнитивно более сохранены, чем пациенты группы плацебо [75].

Принципиальным отличием клинического спектра действия ривастигмина является выраженное положительное действие в отношении повседневной активности, поведенческих и психоэмоциональных расстройств при деменциях.

Как известно, показателем успешности фармакотерапии любой формы деменции является влияние не только на память и познавательные функции, но и на повседневную активность [9]. При оценке по шкале PDS (Progressive Deterioration Scale) при курсовом применении ривастигмина (6—12 мг/сут в течение 26 нед) показано достоверное улучшение повседневной активности (ведение домашнего хозяйства, пользование транспортом, телефоном, одевание, социальная активность и др.) у пациентов с умеренно выраженной БА [71]. Аналогичные данные получены при 2-летнем приеме препарата [9], причем положительные эффекты в отношении когнитивной сферы и повседневной активности четко коррелировали между собой (при оценке по шкале CIBIS-plus) [69, 71].

Наконец, ривастигмин, в отличие от других ИАХЭ, оказывает выраженное положительное действие в отношении поведенческих и психических расстройств при БА, в частности, ослабляет прояв-

ления раздражительности, тревожности, апатии, снижает степень расторможенности и аберрантного моторного поведения, редуцирует клиническую картину бреда, галлюцинаций, агитации, агрессии [14, 31, 34]. Это, очевидно, связано как с активацией холинергических процессов [23], так и с реципрокным ослаблением дофаминергических влияний, растормаживающихся у пациентов с деменцией. Доказательством преимущества ривастигмина перед другими ИАХЭ служит факт ухудшения поведенческих и психоэмоциональных симптомов у пациентов с БА при замене терапии ривастигмином лечением донепезилом [61].

При назначении ривастигмина снижается необходимость в применении сопутствующей психотропной терапии и появляется возможность уменьшить дозу нейролептиков или даже полностью их отменить [14, 54, 69]. Это представляется особенно важным при наличии данных об ухудшении когнитивной сферы у пациентов с БА под влиянием нейролептиков [54].

Кроме того, ривастигмин проявляет клинически значимое антидепрессивное действие у пациентов с БА [23], что связывают с активацией серотонинергических процессов в ЦНС параллельно с повышением уровня ацетилхолина.

Учитывая, что зачастую именно поведенческие и аффективные расстройства, а не когнитивный дефицит являются наиболее значимым фактором дезсоциализации пациентов и представляют наибольшие трудности для ухода за ними, рассмотренные эффекты ривастигмина исключительно важны не только в клиническом, но и в медико-социальном плане [14].

Спектр клинической эффективности ривастигмина не исчерпывается БА. Во многих исследованиях подтверждена его эффективность при СД [42, 63, 67] и смешанных формах [35, 62]. В последнем случае его эффективность даже выше, чем при «чистой» БА [62], что объясняется нейрометаболическим действием данного препарата (активация метаболизма глюкозы), а также уникальным для препаратов ИАХЭ свойством непосредственно увеличивать мозговой кровоток в лобных, теменных и височных отделах коры, что также коррелирует с улучшением когнитивной сферы [71]. Известно, что подкорковые сосудистые очаги (субкортикальные формы СД) могут провоцировать развитие холинергического дефицита, поскольку центральные холинергические нейроны очень чувствительны даже к малейшим проявлениям ишемии, которые могут приводить к атрофии гиппокампа без сопутствующих признаков БА [11, 48]. Тесная взаимосвязь нейродегенеративных и сосудистых изменений в патогенезе деменций объясняет широкий спектр эффективности ривастигмина при СД и смешанных формах. Как и при БА, ривастигмин у таких пациентов эффективен

как для коррекции когнитивной сферы, так и во влиянии на поведенческие расстройства на более поздних стадиях заболевания [35, 54], причем его эффективность, в частности, при СД, также сохраняется на протяжении 2 лет приема [67]. Учитывая частую неэффективность донепезила и галантамина именно при СД и смешанных формах, ривастигмин может стать альтернативой в лечении данных форм патологии.

Еще одной формой деменции, весьма сложной для фармакотерапии, является ДТЛ [16, 29], при которой ривастигмин можно рассматривать как препарат выбора с целью коррекции всего комплекса симптомов (когнитивных, аффективных, поведенческих) [23]. Как упоминалось выше, для ДТЛ характерно сочетание явлений деменций, паркинсонизма и психотических нарушений вследствие поражения стволовых, подкорковых и корковых структур [23]. Холинергический дефицит при данной патологии выражен даже больше, чем при БА [25]. При применении ривастигмина (6—12 мг/сут) выявлена 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 [23, 26, 65]. При этом данные относительно эффективности других ИАХЭ (донепезил, галантамин) при ДТЛ являются неуверительными [29]. Позитивная динамика отмечается уже к 12-й неделе терапии и стабилизируется на 20-й неделе. Для оценки долгосрочных эффектов ривастигмина при ДТЛ необходимо провести исследования.

Особое место в сфере клинического применения ривастигмина занимает ДБП. Ривастигмин сегодня является единственным официально зарегистрированным препаратом ИАХЭ для лечения ДБП [72, 76], характеризующейся преобладанием нейродинамических и регуляторных когнитивных расстройств, психотических и поведенческих нарушений [18], 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 БП.

В специальном большом мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании EXPRESS [45] выявлена высокая эффективность ривастигмина (24 нед терапии с последующим наблюдением до 48 нед) в коррекции памяти, внимания и регуляторных функций, повседневной активности, психических расстройств. По некоторым данным, ривастигмин для коррекции когнитивного дефицита при ДБП даже более эффективен, чем при БА [79]. Особенно выражено ривастигмин при ДБП,

как и при ДТЛ, уменьшает проявления зрительных галлюцинаций [32]. В другом исследовании эффекты ривастигмина при ДБП относительно улучшения внимания продолжали нарастать в течение 26-недельного курсового лечения [80]. На фоне приема данного препарата снижается потребность в сопутствующей терапии антипсихотическими средствами [34]. Учитывая, что препараты нейролептиков крайне нежелательны у пациентов с БП, так как они способны усиливать экстрапирамидную симптоматику, упомянутые эффекты ривастигмина заслуживают особого внимания.

В последнем обобщающем метаанализе инструментов лечения немоторных симптомов при БП подтверждено наличие убедительной доказательной базы эффективности ривастигмина при ДБП, в то время как применение донепезила, галантамина и мемантина не выявило доказательств их эффективности [72].

Отдельного упоминания заслуживают фармакопрофилактические возможности ривастигмина, в частности его способность тормозить прогрессирование синдрома УКР у лиц пожилого и старческого возраста и трансформацию данного синдрома в деменцию.

Как известно, одним из наиболее характерных возраст-зависимых феноменов является ослабление когнитивных функций, как правило, умеренно выраженное и не носящее характера динамического, прогрессирующего процесса.

В то же время у определенной доли пожилых и старых людей развиваются более выраженные когнитивные расстройства, имеющие характер прогрессирующей множественной когнитивной недостаточности и отражающие гетерогенность когнитивных сдвигов с возрастом. Такая степень когнитивных расстройств получила название «синдром умеренных когнитивных расстройств» [2, 22, 41], который выявляют у 11—17 % пожилых людей, а в возрасте старше 70 лет — у 30—35 % [2, 22]. Риск трансформации синдрома УКР в деменцию составляет 10—15 % случаев в год [22]. Таким образом, своевременная диагностика возрастной когнитивной дисфункции и синдрома УКР, равно как и разработка методов терапии этих состояний, представляются весьма важными, поскольку позволяют как улучшить социальную и бытовую адаптацию еще недементных, социально активных лиц, так и отсрочить наступление деменции в случае синдрома УКР. При этом применение адекватной фармакотерапевтической стратегии при УКР может оказаться гораздо более эффективным, чем при манифестировавшей клинической картине деменции.

Назначение ривастигмина при УКР сопровождается не только положительным клиническим эффектом коррекции когнитивных нарушений, но и достоверным снижением у данной категории па-

циентов риска развития деменции [51, 73]. Положительный эффект препарата в данном случае связан с полом — достоверное снижение риска развития БА отмечено только у женщин, тогда как у мужчин подобный эффект не являлся статистически значимым, хотя механизмы данного явления еще предстоит выяснить [73]. Кроме того, у женщин с амнестическим типом УКР под влиянием длительного приема ривастигмина (свыше 26 нед) отмечено уменьшение степени нарастания церебральной атрофии и объема желудочков мозга по сравнению с группой плацебо [11], что связывают именно с ингибированием БХЭ [33], в связи с чем перспективы данного препарата как средства фармакопрофилактики деменций представляются более оптимистичными, чем других препаратов ИАХЭ.

При оценке клинических возможностей ривастигмина, наряду с эффективностью, учитывают безопасность.

Исходя из результатов многочисленных клинических испытаний, все побочные реакции при лечении ривастигмином оказались ожидаемыми, то есть непосредственно связанными с ингибированием АХЭ. При этом большинство побочных эффектов оказались легкими или умеренно выраженными и сохранялись недолго либо купировались без дополнительного медикаментозного вмешательства после снижения дозы препарата [14, 36, 49]. Появление нежелательных реакций чаще отмечали в фазе титрования дозы и у больных, получавших более высокие дозировки (9—12 мг/сут). В дальнейшем в фазе стабильного приема препарата частота побочных эффектов была сравнима с таковой в группе плацебо [9, 46, 49], причем как при БА, так и при других формах деменций (СД, ДТЛ, ДБП). Чаще других отмечали диспепсические расстройства (наиболее частый побочный эффект — тошнота, реже имели место рвота, диарея), явления со стороны ЦНС (головокружение, сонливость, головная боль), чувство усталости, анорексия, снижение массы тела. Практически не отмечали развития экстрапирамидных симптомов, психотических реакций, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек, нейромышечных реакций, что обусловлено селективностью ривастигмина в отношении G1-изоформы АХЭ [9, 24, 49]. Некоторое усиление тремора при назначении ривастигмина у пациентов с ДБП лишь в единичных случаях достигало клинически значимого уровня и требовало корректив в лечении [18, 45].

Таким образом, большинство побочных эффектов ривастигмина не относится к категории серьезных, что позволяет широко применять данный препарат, в том числе при сопутствующей соматической патологии, практически неизбежной у пациентов с деменциями [24].

Титрование дозы при лечении ривастигмином не представляет трудностей. Начальная доза препарата составляет 3 мг/сут (1,5 мг 2 раза в сутки). При хорошей переносимости через 2—3 нед лечения возможно дальнейшее ее повышение до 6 мг/сут (3 мг 2 раза в сутки). Во многих случаях данная доза является эффективной терапевтической и может применяться в дальнейшем в качестве поддерживающей. При недостаточной эффективности дозы 6 мг/сут не ранее чем через 2—3 нед лечения при хорошей переносимости препарата ее можно повысить до 9 мг/сут (4,5 мг 2 раза в сутки) или в дальнейшем до максимальной — 12 мг/сут (6 мг 2 раза в сутки). Переносимость терапии улучшается при более медленном темпе титрования дозы (повышение на 1,5 мг каждые 2 нед либо на 3 мг не ранее чем через 1 мес приема предыдущей суточной дозы), а также при приеме препарата одновременно с пищей. Улучшения переносимости можно также достичь при переходе с 2-кратного на 3-кратный прием препарата в сутки. При необходимости допускается пропуск одной дозы. Возможен также возврат к меньшей дозе и затем более медленное ее увеличение [24]. В целом, учитывая дозозависимый характер эффектов ривастигмина, необходимо стремиться к применению максимально переносимого уровня дозировки [19].

Таким образом, ривастигмин сегодня можно рассматривать как один из наиболее перспективных средств фармакотерапии разных типов деменций и как препарат выбора среди представителей ИАХЭ. Основные клинические преимущества ривастигмина заключаются в следующем:

- 1) максимальная широта терапевтического спектра действия (эффективное влияние на когнитивные, аффективные и поведенческие симптомы, улучшение повседневной активности);
- 2) доказанная долговременная эффективность терапии (до 5 лет);
- 3) наличие фармакопрофилактического эффекта (торможение прогрессирования когнитивных расстройств и манифестации деменции);
- 4) удовлетворительные характеристики безопасности;
- 5) удобство применения (простота титрования дозы, возможность комбинаций дозового режима и диапазонов эффективных доз).

До последнего времени препараты ривастигмина (единственного из всех ИАХЭ) на фармацевтическом рынке Украины отсутствовали, что не могло не отразиться на возможностях фармакотерапии деменций. С 2013 г. в Украине появился первый препарат ривастигмина в форме капсул, выпускаемый в полном соответствии с требованиями ЕМЕА и мировыми стандартами качества в трех дозовых формах — 1,5, 3 и 4,5 мг ривастигмина, что позволяет максимально индивидуализиро-



вать схемы терапии, применяют гибкий режим титрования дозы, оптимально корректировать дозовые нагрузки и, в конечном итоге, обеспечивает достижение необходимого комплайенса в процессе терапии.

Накопление отечественного опыта применения ривастигмина может ознаменовать новый этап в борьбе с деменциями и расширить возможности фармакотерапии в неврологической и психиатрической практике.

## Література

1. Бачинская Н.Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста // Журн. АМН України.— 2004.— Т. 10, № 3.— С. 555—562.
2. Бачинская Н.Ю. Холинергическая терапия при болезни Альцгеймера // Семейна мед.— 2004.— № 2.— С. 54—57.
3. Безруков В.В., Полоухов 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. 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.
5. Бурчинский С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії // Рац. фармако-тер.— 2010.— № 2.— С. 30—33.
6. Бурчинский С.Г. Ингибиторы холинэстеразы в фармакотерапии деменций // Рац. фармако-тер.— 2011.— № 1.— С. 57—59.
7. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В. Судинна деменція // Мистецтво лікування.— 2004.— № 5.— С. 36—40.
8. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера.— М.: Пульс, 2003.— 320 с.
9. Гаврилова С.И. Ривастигмин в терапии болезни Альцгеймера // Психиат. психофармако-тер.— 2011.— № 2.— С. 14—19.
10. Дамулин И.В. Смешанная деменция // Когнітивні порушення при старінні.— Мат. наук.-практ. конф. (Київ, 30—31 січня 2007 р.).— К., 2007.— С. 24.
11. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции // Журн. неврол. психиат.— 2010.— Т. 110, № 9.— С. 76—82.
12. Дзяк Л.А., Школьник В.М., Кольбус О.І. Хвороба Альцгеймера: діагностика та лікування // Здоров'я України.— 2012.— № 1 (20).— С. 6.
13. Жариков Г.А., Калын Я.Б., Кольхалов И.В. и др. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера // Болезнь Альцгеймера и старение.— М.: Пульс, 2003.— С. 76—87.
14. Кольхалов И.В., Рассадина Г.А., Гаврилова С.И. и др. Холинергическая терапия болезни Альцгеймера и ее влияние на здоровье и качество жизни ухаживающих за больными лиц // Журн. неврол. психиат.— 2010.— Т. 110, № 5.— С. 33—38.
15. Левада О.А. Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // НейроNews.— 2006.— № 1.— С. 18—22.
16. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции с тельцами Леви.— Consilium Medicum.— 2006.— Т. 8, № 8.— С. 34—39.
17. Левин О.С. Принципы долговременной терапии деменций // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 24.— С. 1772—1779.
18. Левин О.С., Батукаева А.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // Журн. неврол. психиат.— 2008.— Т. 108, № 6.— С. 91—97.
19. Литвиненко И.В., Сахаровская А.А. Результаты открытого проспективного «наблюдательного» исследования безопасности и переносимости терапии ривастигмином (экселон) при различных режимах титрации у пациентов с легкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа // Журн. неврол. психиат.— 2009.— Т. 109, № 7.— С. 29—35.
20. Мищенко Т.С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром // НейроNews.— 2009.— № 2/1.— С. 6—9.
21. Парфенов В.А. Деменция // Клин. геронтол.— 2006.— № 11.— С. 3—10.
22. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение // Журн. невропатол. психиат.— 2006.— Т. 106, № 11.— С. 33—38.
23. Преображенская И.С. Экселон в терапии когнитивных расстройств // Русск. мед. журн.— 2008.— Т. 16, № 12.— С. 1682—1687.
24. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Калын Я.Б. и др. Лечение болезни Альцгеймера у пациентов с сопутствующей соматической патологией // Журн. неврол. психиат.— 2008.— Т. 108, № 7.— С. 35—42.
25. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви // Неврол. журн.— 2003.— Т. 8, № 6.— С. 4—12.
26. Aarsland B., Ballard C., Rongve A. et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia // Clin. Neurosci. Neurosci. Rep.— 2012.— Vol. 12.— P. 492—501.
27. Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics.— N.Y. e.a. : Jonh Willey & Sons, 2001.— 852 p.
28. 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.— Vol. 21.— P. 381—396.
29. 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.— Vol. 96.— P. 366—371.
30. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev.— 2006.— CD005593.
31. Bullock R. The clinical benefits of rivastigmine may reflect its dual inhibitory mode of action: an hypothesis // Int. J. Clin. Pract.— 2002.— Vol. 56.— P. 206—214.
32. 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.— 2002.— Vol. 18.— P. 258—264.
33. Bullock R., Ritchie C.W. Cholinesterase inhibitors: long-term studies // Therapeutic strategies in dementia.— Oxford: Clin. Publ, 2007.— P. 13—22.
34. 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.— Vol. 21.— P. 1899—1907.
35. Burns A. Treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease // Dial. Clin. Neurosci.— 2003.— Vol. 5.— P. 35—43.
36. Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias // Int. Psychogeriatr.— 2002.— Vol. 14, suppl. 1.— P. 51—75.
37. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors. A new class of psychotropic compounds // Am. J. Psychiatr.— 2000.— Vol. 157.— P. 4—15.
38. Cummings J.L., Frank J.C., Cherry D. et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease // Amer. Fam. Physician.— 2002.— Vol. 65.— P. 2525—2534.
39. Cummings J.L., Emre M., Aarsland D. et al. Effects of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with and without hallucinations // J. Alz. Dis.— 2010.— Vol. 20.— P. 301—311.
40. Darvesh S., Grantham D.L., Hopkins D. Distribution of butyrylcholinesterase in human amygdala and hippocampal formation // J. Comp. Neurol.— 1998.— Vol. 393.— P. 374—390.
41. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review // Int. J. Geriatr. Psychiat.— 2004.— Vol. 19.— P. 313—319.
42. Desmond D.W. Vascular dementia // Clin. Neurosci. Res.— 2004.— Vol. 3.— P. 437—448.
43. 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.— Vol. 56.— P. 1154—1166.
44. Doraiswamy M., Anand R., Hartman R. Long-term cognitive effects in Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sus-

- tained benefits? // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.*— 2002.— Vol. 26.— P. 705—712.
45. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease // *N. Eng. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 2509—2518.
  46. Emre M., Aarsland D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 22.— P. 1689—1707.
  47. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S. et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial // *Lancet.*— 2002.— Vol. 359.— P. 1283—1290.
  48. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35.— P. 1010—1017.
  49. Farlow M.R. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease // *Int. Psychogeriatr.*— 2002.— Vol. 14, suppl. 1.— P. 93—126.
  50. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // *Am. J. Med.*— 2007.— Vol. 120.— P. 388—397.
  51. Ferris S., Lane R., Sfikas N. et al. Effect of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: a post hoc statistical modelling approach // *Gender. Med.*— 2009.— Vol. 6.— P. 345—355.
  52. 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.
  53. Greig N.H., Lahiri D.K., Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy // *Int. Psychogeriatr.*— 2002.— Vol. 14, suppl. 1.— P. 77—91.
  54. Grossberg G.T. The ABC of Alzheimer's disease: behavioural symptoms and their treatment // *Int. Psychogeriatr.*— 2002.— Vol. 14, suppl. 1.— P. 27—49.
  55. Guillozet A.L., Smiley J.F., Mash D.C. et al. Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques // *Ann. Neurol.*— 1997.— Vol. 42.— P. 909—918.
  56. 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.— Vol. 3.— P. 211—225.
  57. Hock C. Biochemical aspects of dementia // *Dial. Clin. Neurosci.*— 2003.— Vol. 5.— P. 27—34.
  58. 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.— Vol. 16.— P. 881—891.
  59. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P. et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials // *Br. Med. J.*— 2005.— Vol. 331.— P. 321—327.
  60. Kaplan H.I., Sadock B.J. *Pocket handbook of clinical psychiatry.*— Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.— 420 p.
  61. 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.— Vol. 9.— P. 49—53.
  62. 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.— Vol. 7.— P. 159—169.
  63. 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.— Vol. 216.— P. 119—126.
  64. Lane R.M., Potkin S.G., Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.*— 2006.— Vol. 9.— P. 101—124.
  65. McKeith I., Del Sec T., Spano P.F. et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study // *Lancet.*— 2000.— Vol. 356.— P. 2031—2036.
  66. Mendez M.F., Cummings J.L. *Dementia.*— Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003.— 654 p.
  67. 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.— Vol. 8.— P. 361—362.
  68. 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.— Vol. 187, suppl. 1.— Abstr. P0409.
  69. 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 // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.*— 2002.— Vol. 26.— P. 713—720.
  70. 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.— Vol. 1.— P. 1—20.
  71. 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.— Vol. 10.— P. 26—34.
  72. 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.— Vol. 26, suppl.— P. S42—S80.
  73. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2009.— Vol. 25.— P. 2439—2446.
  74. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // *Lancet.*— 1996.— Vol. 347.— P. 9009—9012.
  75. 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.— Vol. 59.— P. 473—477.
  76. Svenningsson P., Westman E., Ballard C. et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment // *Lancet. Neurol.*— 2012.— Vol. 11.— P. 697—707.
  77. Venneri A., Shanks M.F., Staff R.T. et al. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease // *NeuroReport.*— 2002.— Vol. 15.— P. 83—87.
  78. Venneri A., Lane R. Effects of cholinesterase inhibition on brain white matter volume in Alzheimer's disease // *NeuroReport.*— 2009.— Vol. 20.— P. 285—288.
  79. Weintraub D., Somogy M., Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis // *Am. J. Alz. Dis. Other Demen.*— 2011.— Vol. 26.— P. 443—449.
  80. Wesnes K.A., McKeith I., Edgar C. et al. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson's disease // *Neurology.*— 2005.— Vol. 65.— P. 1654—1656.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

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

### **Ривастигмін: нові можливості у фармакотерапії деменцій**

Розглянуто сучасні проблеми фармакотерапії різних форм деменцій. Обґрунтовано концепцію холінергічної фармакотерапії як ефективного шляху патогенетичного впливу на ослаблення когнітивних процесів. Особливе місце як інструменту лікувальної стратегії нейродегенеративних і судинних форм деменцій відведено препарату — селективному інгібітору ацетилхолінестерази — ривастигміну. Детально проаналізовано механізми дії, клінічну ефективність і безпечність препарату, його переваги перед іншими препаратами цієї групи та обґрунтовано доцільність його застосування за різних форм когнітивних, поведінкових і психічних розладів при деменціях.

**Ключові слова:** деменції, фармакотерапія, ривастигмін.

S.G. BURCHINSKY

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

### **Rivastigmin: new possibilities in pharmacotherapy of dementia**

In the present paper the modern problems of different forms of dementia pharmacotherapy have been outlined. A concept of cholinergic pharmacotherapy as an effective way of influence on cognitive decline has been grounded. A main attention is paid to selective acetylcholinesterase inhibitor – rivastigmin as a treatment strategy instrument for neurodegenerative and vascular forms of dementia. Mechanisms of action, clinical efficacy and safety of this medication, its advantages compared with other medications of this group, have been analyzed in details, and expediency of its use in different forms of cognitive, behavior, and psychic impairments in dementia have been grounded.

**Key words:** dementia, pharmacotherapy, rivastigmin.

