



С. Г. БУРЧИНСКИЙ

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

Холинергическая фармакотерапия деменций: возможности и критерии выбора препарата

Рассмотрены современные проблемы фармакотерапии разных форм деменций. Обоснована концепция холинергической фармакотерапии как эффективного пути патогенетического воздействия для ослабления когнитивных процессов. Рассмотрены имеющиеся лекарственные средства упомянутого типа действия, особенности их механизмов действия, клинические эффекты и недостатки. Особое место в качестве инструмента лечебной стратегии нейродегенеративных и сосудистых форм деменций отведено препарату ривастигмину – селективному ингибитору ацетилхолинэстеразы, анализу его преимуществ перед другими препаратами данной группы. Обоснована целесообразность его применения при разных формах когнитивных, поведенческих и психических расстройств при деменциях.

Ключевые слова: деменции, холинергическая фармакотерапия, ривастигмин.

Изучение проблемы сенильных деменций и, в частности, болезни Альцгеймера в настоящее время представляет одно из наиболее актуальных исследовательских направлений как в области геронтологии, так и в неврологии и психиатрии [2, 6, 33]. Значительные демографические сдвиги в промышленно развитых странах на протяжении XX в. привели к 2—3-кратному увеличению доли пожилых людей и значительно большему возрастанию доли очень старых людей в популяции. Деменции сегодня рассматривают как важнейшую после сердечно-сосудистой и онкологической патологии медико-социальную проблему [20, 41].

Украина по возрастному составу населения является одной из наиболее «старых» стран не только среди СНГ, но и стран Восточной Европы. Доля лиц пенсионного возраста в нашей стране составляет 23—25 %. Согласно прогнозам демографов, до 2025 г. этот показатель превысит 30 % [18]. Поэтому проблема своевременной диагностики и эффективного лечения деменций различ-

ного генеза для отечественной медицины имеет особую актуальность.

По современным представлениям, сенильные деменции подразделяют на нейродегенеративные (преимущественно болезнь Альцгеймера (БА)), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), деменцию при болезни Паркинсона (ДБП), сосудистые (СД) и смешанные формы.

Если роль БА и СД в формировании синдрома слабоумия и инвалидизации населения хорошо известна и не вызывает сомнений, то роль смешанных форм, а именно — сосудистых изменений при БА и первично-дегенеративных изменений при СД мало известна. На клиническую картину БА может влиять ряд факторов, включая цереброваскулярные расстройства, что в комбинации с собственно «альцгеймеровскими» изменениями приводит к формированию клинической картины, отличной от «классической» клиники БА. Изменились представления о сосудистых когнитивных нарушениях, включая СД. Если раньше основное внимание уделяли инсульту как основной причине возникновения СД, то в настоящее время — ее безинсультным формам

[8]. При этих вариантах СД нередко отмечается незаметное начало с прогредиентным прогрессированием, а выявляемые при нейровизуализации изменения (включая церебральную атрофию) сопоставимы с изменениями в мозге при БА.

Таким образом, в последнее время представления о соотношении БА и СД значительно изменились, и сходство между этими состояниями представляется более значительным, чем считалось ранее.

Не менее значимы и такие формы деменций, как ДБП и ДТЛ, характеризующиеся тяжелой клинической картиной, сочетающей когнитивные, аффективные и психические нарушения с симптомами болезни Паркинсона (при ДБП), либо явления деменций, паркинсонизма и психотических расстройств вследствие поражения стволовых, подкорковых и корковых структур (при ДТЛ) [19], а также сложность с выбором адекватной фармакотерапии.

Своевременная комплексная фармакотерапия служит залогом успеха лечебной стратегии при всех формах деменций, так как именно на ранних стадиях заболевания шансы на эффективную коррекцию клинической симптоматики и существенное торможение развития тяжелых нарушений функций мозга значительно выше. Вместе с тем, при каждой форме деменции существуют специфические особенности терапии у конкретного больного, связанные с преобладанием нейродегенеративной либо сосудистой симптоматики, сочетанием когнитивных, психоэмоциональных и поведенческих расстройств. Поэтому обоснованный выбор стратегии фармакотерапии деменций и адекватного инструмента ее реализации в настоящее время является одной из важнейших и вместе с тем одной из наиболее сложных задач в неврологии, психиатрии и гериатрии [4]. В решении этой задачи, наряду с применением препаратов нейротропного, нейротрофического, ноотропного и вазотропного действия, ведущая роль отводится холинергической фармакотерапии.

Не останавливаясь подробно на современных концепциях этиологии и патогенеза сенильных деменций [6, 13, 16, 17, 23, 38], 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 [23, 38]. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции и гибелью нейронов. Также 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 [4, 19]. Поэтому применение холинергичес-

ких препаратов центрального типа действия позволяет не только непосредственно улучшить когнитивное функционирование, но и оказать патогенетическое, болезнь-модифицирующее действие и тем самым реально замедлить прогрессирование патологического процесса и темпы дезадаптации пациентов [1, 6].

С фармакологической точки зрения стимуляция холинергической нейромедиации может осуществляться различными путями: активацией биосинтеза и выброса ацетилхолина (холин, лецитин), торможением его распада в синаптической щели (ингибиторы холинэстеразы), активацией рецепторного связывания. Однако 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 прохождением через гематоэнцефалический барьер и краткосрочностью действия [2, 6, 35]. Значительно большие надежды связывают с разработкой селективных агонистов постсинаптических M_1 - и H -холинорецепторов, однако до широкого внедрения их в клиническую практику еще далеко. Поэтому наиболее известным и популярным инструментом фармакотерапии БА в настоящее время являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ).

С позиций клинической фармакологии повышение синаптической концентрации того или иного нейромедиатора под воздействием лекарственного средства является в целом более «физиологичным» способом активации нейромедиаторной системы, чем непосредственная стимуляция постсинаптических рецепторов, поскольку позволяет естественным путем нормализовать активность связывания природного нейромедиатора с рецепторными структурами. Именно такой принцип лежит в основе действия многих современных препаратов нейро- и психотропного типа действия — антидепрессантов, ноотропов, антиконвульсантов. Для холинергической системы применение упомянутого подхода означает воздействие на один из важнейших факторов патогенеза возраст-зависимых когнитивных расстройств и всех форм деменций — повышенную активность АХЭ.

Активность АХЭ повышается при старении и всех формах деменций в коре и подкорковых ядрах [28]. Доказано, что повышение активности АХЭ не только ведет к ослаблению холинергических процессов в мозге, но и оказывает непосредственное нейротоксическое действие, которое ускоряет образование амилоидных нейрофибрилл [39], то есть АХЭ действует как непосредственный стимулятор формирования морфологического субстрата БА. Ингибирование активности АХЭ оказывает комплексное воздействие и на другие нейрохимические

механізми формування когнітивного дефіцита, сприяючи ослабленню підвищеної активності глутаматергічних процесів в ЦНС (еще одного важливішого фактора патогенеза деменцій) і запалювальних реакцій, покращенню перфузії мозку і т. д. [13, 36]. Тому з впровадженням препаратів ІАХЕ зв'язували великі надії щодо прориву в лікуванні деменцій.

На першому етапі були предприняті спроби використання з данною метою «класических» ІАХЕ і в частині **физостигміна** — одного з найбільш потужних препаратів даної групи. Однак застосування физостигміна, наряду з недостатньо переконливими даними його клінічної ефективності, супроводжалося цілим рядом серйозних побічних ефектів — головкружінням, тошнотою, рвотою, спазмом гладких м'язів бронхів, кишечника і сечового міхура, брадикардией, аритмией, гіпотензією, судомогами, — зв'язаних з системним неселективним дією в відношенні АХЕ як ЦНС, так і периферических органів [22, 29], що змусило відмовитися від його подальшого застосування у пацієнтів з деменціями.

Очікувані результати щодо застосування ІАХЕ були зв'язані з використанням препарату зовсім іншої хімічної структури — **такрина** (тетрагідроакридина). На перших етапах дослідження даного засобу було виявлено його позитивний вплив на когнітивні функції і поведінческі порушення [6, 29]. Однак в масштабних випробуваннях якась-небудь позитивна клініческа динаміка при застосуванні такрина навіть на найранніх стадіях дементного процесу не відзначена [23]. Більш того, виявилось, що такрину властиво (хоча і в меншій ступені) більшість побічних ефектів физостигміна, також зв'язаних з відсутністю специфічності дії на АХЕ в ЦНС і гіпервбудженням як центральних, так і периферических холінергіческих систем. «Чорною меткою» для такрина була дуже висока гепатотоксичність препарату, що проявлялася підвищенням активності печеночних трансаміназ, розвитком жовтухи і навіть лікарсвенного гепатиту [22], що не дозволяє на сучасному етапі розглядати такрин як інструмент фармакотерапії деменцій.

Із неселективних ІАХЕ, пройшлих перевірку часом і достатньо широко застосовуваних в нинішнє час в лікуванні когнітивного дефіцита, слід назвати препарат з групи производних амінопіридина — **Аміридин** (ипідакрин). Особливістю препарату, обумовлюваною як достоїнства, так і його недоліки, є поєднання двох механізмів дії — інгібування АХЕ і блокади калієвих мембранних каналів нейронів. Аміридин зв'язується не з активним центром молекули АХЕ, як физостигмін, а з фермент-субстратним комплексом, що обумовлює зменшення ризику розвитку і вираженості по-

бічних ефектів порівняно з физостигмином при досягненні порівнянимої по значимості клініческого дії. Аміридин ослабляє проявлення когнітивної дисфункції, а також впливає на супутню депресивну симптоматику, що зв'язано з його впливом також на зворотний захоп серотоніну і дофаміну [12]. В той же час вираженість клініческих ефектів Аміридина вище у пацієнтів з СД. Вони не завжди виявляються при БА і інших нейродегенеративних формах [3, 12]. Також ефективність не доведена при інших типах деменцій (ДТЛ, ДБП), що ставить під сумнів можливість регуляції Аміридином темпів нейродегенеративного процесу. Крім того, відсутні масштабні дослідження довготривалої ефективності препарату при деменціях, виконані в сучасному форматі. Головною проблемою, зв'язаною з застосуванням Аміридина при деменціях, є його неспецифічність в відношенні АХЕ в ЦНС і, відповідно, системні холіноміметическі побічні ефекти — тошнота, рвота, загострення язвенної хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальної астми, тиреотоксикоза, провокація епілептических приступів. За рахунок свого поєднаного дії (ІАХЕ і блокада K^+ -каналів) Аміридин підвищує тонус маточної м'язової тканини, що може спровокувати преждевременні пологи, тому його застосування виключено при вагітності і різній патології матки. В результаті, співвідношення ризик/вигода при терапії Аміридином далеко не завжди дозволяє рекомендувати цей препарат для лікування деменцій і когнітивного дефіциту різної етіології.

Як видно з наведених даних, неселективні ІАХЕ в силу ряду причин, зв'язаних з ефективністю і безпекою, сьогодні не можуть розглядатися як інструмент вибору в лікуванні різних форм деменцій. Тому особливий інтерес представляє оцінка клініческих можливостей і перспектив препаратів — селективних інгібіторів АХЕ, з появою яких зв'язан новий етап в фармакотерапії всього комплексу симптомів у пацієнтів з різними формами когнітивної дисфункції.

Сьогодні в світовій клініческій практиці широко застосовують три препарати селективних ІАХЕ — донепезил, галантамін і ривастигмін, які суттєво відрізняються по механізмі дії, клініческим можливостям і параметрам безпеки.

Донепезил є першим селективним ІАХЕ, застосовуваним з метою фармакотерапії когнітивного дефіциту при деменціях з кінця 1990-х. Однак багато деталей патогенезу нейродегенеративного процесу к тому часу ще не були вивчені, що знашло своє відображення в оцінці його клініческих можливостей і динаміки цієї оцінки в період наступного десятиліття.

С точки зрения влияния на АХЭ донепезил обладает двумя особенностями:

1. Это единственный «чистый» селективный ИАХЭ в данной группе препаратов, то есть его эффекты не затрагивают другие звенья холинергической медиации (пре- и постсинаптические) и ограничиваются исключительно блокадой АХЭ [14]. С одной стороны, данное свойство может способствовать повышению безопасности лечения и сужению спектра побочных эффектов, что далеко не всегда подтверждается на практике и не позволяет говорить о существенном снижении риска развития побочных эффектов по сравнению с другими селективными ИАХЭ [32, 37]. С другой стороны, подобная селективность существенно сужает широту клинко-фармакологических эффектов донепезила, сводя его характеристику к «чистой» активации когнитивных процессов с ограниченным воздействием на сопутствующую симптоматику в рамках деменций. Это положение приобретает особую важность в свете новых знаний о патогенезе холинергического дефицита при деменциях и роли в данном процессе других, не зависящих от АХЭ, механизмов.

2. Донепезил в отличие от других ИАХЭ является быстрым обратимым ингибитором АХЭ, с чем ряд исследователей связывают снижение его эффективности при долгосрочной терапии [26, 28].

При клиническом изучении донепезила в рамках БА было выявлено, что данный препарат, прежде всего, улучшает внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей, улучшением краткосрочной и долгосрочной памяти, зрительно-пространственных и речевых функций [10, 36], но меньше влияет на оперативную память, ориентирование и особенно внимание. Таким образом, несмотря на устоявшееся мнение о донепезиле как об «активаторе» когнитивных функций широкого спектра действия [14, 43], ряд параметров когнитивной сферы, играющих существенную роль в десоциализации пациентов, значительно меньше подвержен коррекции под влиянием донепезила.

Сегодня не вызывает сомнения значение некогнитивных симптомов как при БА, так и при других формах деменций, а именно — психоэмоциональных и поведенческих расстройств, психотических реакций и т. д. [6, 11], во многом определяющих клиническую картину, степень инвалидизации и характер медико-социального обслуживания пациентов, а на более поздних стадиях патологического процесса — доминирующих в клинической симптоматике. В связи с этим влияние донепезила на психоэмоциональную сферу и поведенческие расстройства в большинстве случаев не является клинически значимым [24, 33], что ограничивает его ценность как препарата выбора в лечении клинических форм, сопровождающихся широким спектром психопатологических расстройств, а у значи-

тельной части пациентов не позволяет говорить о нем, как о препарате выбора. Неизбежное в данных ситуациях назначение дополнительной психотропной терапии (нейролептики, антидепрессанты, анксиолитики) существенно повышает риск развития побочных эффектов (в том числе серьезных), еще более ухудшает когнитивное функционирование, нарушает комплаенс и существенно удорожает лечение. Кроме того, донепезил минимально влияет на такой значимый критерий эффективности антидементных средств, как повседневная активность [34, 49]. Недостатком донепезила является усиление расстройств сна у пациентов с деменциями и необходимость более частого применения снотворных средств по сравнению с плацебо [47]. Препарат метаболизируется в печени через систему цитохрома P450, что изначально повышает его потенциал межлекарственного взаимодействия и риск развития непрогнозируемых побочных эффектов при сопутствующей терапии другими препаратами психо- и соматотропного типа действия [32].

Проблема безопасности при лечении донепезилом требует отдельного рассмотрения. Данный препарат, безусловно, превосходит неселективные ИАХЭ по этому критерию, что стало одной из главных причин его широкого клинического применения. Вместе с тем, донепезил имеет ряд побочных эффектов, способных оказать значимое влияние на процесс терапии, а в ряде случаев привести к отказу от лечения.

1) *со стороны желудочно-кишечного тракта* — тошнота, рвота, диарея (последняя особенно часто), спазмы гладкой мускулатуры кишечника, анорексия. Эти осложнения чаще возникают на этапе титрования дозы, но нередко сохраняются и во время проведения поддерживающей терапии;

2) *со стороны сердечно-сосудистой системы* — аритмии, брадикардия, блокады сердца. Чаще возникают на этапе поддерживающей терапии и в большинстве случаев требуют серьезной коррекции дозы или отмены препарата, особенно у пациентов старческого возраста, у которых в большинстве случаев имеет место та или иная форма кардиологической патологии;

3) *со стороны ЦНС* — возбуждение, тревожность, агитация, инсомния, обмороки, экстрапиримидные нарушения. Могут возникать на всех этапах терапии и требуют коррекции дозы либо отмены препарата;

4) *прочие* — мышечные подергивания, недержание мочи [6, 32, 37].

Таким образом, донепезил, оставаясь в арсенале эффективных антидементных препаратов, во многих случаях нельзя рассматривать как препарат выбора для лечения пациентов с разными формами деменций. Наиболее показанным является его применение на ранних стадиях патологического процесса у лиц с преобладанием когнитивных нарушений и сопутствующими расстрой-

твами зрительно-просторовими та мовними функціями, то єсть у відносно обмеженого контингенту хворих.

Галантамин — препарат рослинного походження, отримуваний із клубеньків та квіток деяких видів підсніжника (*Galanthus*). Він має більш широкий спектр механізмів дії, ніж донепезил, надаючи, крім селективного інгібування АХЕ, активуючий вплив на Н-холінергічні рецептори, що, з однієї сторони, розширює потенціал його клінічного застосування, а з іншої, враховуючи широку залученість Н-холінергічних рецепторів у регуляцію різних фізіологічних функцій, підвищує ризик розвитку побічних ефектів при його застосуванні.

Препарат переважно впливає на оперативну пам'ять, концентрацію та увагу і значно слабше — на інші компоненти когнітивної сфери [30, 31]. Крім того, дані про вплив галантаміна на психоемоційні та поведінкові симптоми при деменції не можна вважати достатньо переконливими [33], що дозволяє говорити про даний препарат як про переважний когнітивний активатор, схожий в цьому відношенні з донепезилом. Відсутність достатньої кількості довготривалих, рандомізованих, плацебоконтрольованих досліджень галантаміна не дозволяє стверджувати про наявність у нього довготривалої ефективності, то єсть найважливішого критерію вибору препарату ІАХЕ. При застосуванні галантаміна достатньо часто зустрічаються такі побічні ефекти, як диспепсичні розлади, гіпотензія та порушення провідності міокарда [37], що звужує можливості його практичного застосування, особливо при супутній соматичній патології, і ускладнює досягнення комплаєнсу, враховуючи наявність такої або іншої патології ЖКТ та серцево-судинної системи у більшості пацієнтів похилого та стареческого віку.

Таким чином, застосування галантаміна не дозволяє вирішити всі завдання, виникають при лікуванні різних форм деменцій (в тому числі такі, як широта впливу на різні клінічні синдроми, забезпечення довготривалої ефективності, досягнення комплаєнсу тощо).

Ривастигмін — третій із селективних ІАХЕ, отримавши широке застосування в світовій клінічній практиці. Він останнім із препаратів даної групи з'явився на фармацевтичному ринку України. З цим препаратом сьогодні пов'язують нові перспективи в лікуванні деменцій. Ривастигмін представляє особливий інтерес, зокрема, в зв'язку з унікальним механізмом дії, не властивим іншим ІАХЕ, — повільно-обратимим інгібуванням як АХЕ, так і іншого ферменту катаболізму ацетилхоліну — бутирилхолінестерази (БХЕ), причому селективним серед усіх препаратів даної групи в

відношенні згаданих ферментів саме в ЦНС [7, 40]. Як показано в недавніх дослідженнях, активність БХЕ різко збільшується у пацієнтів з деменціями і тісно корелює з формуванням сенильних бляшок, вираженістю церебральної атрофії, когнітивними та поведінковими розладами [25, 33]. Тому можливість направленої інгібування БХЕ у пацієнтів як з БА, так і з іншими формами деменцій розглядають сьогодні як нове важливе напрямлення клінічної нейрофармакології, а реалізується дана можливість тільки шляхом застосування ривастигміна, а не інших ІАХЕ [5, 32].

Недостатня ефективність ІАХЕ як групи лікарських засобів при різних формах деменцій і значне число нон-респондерів у багатьох випадках пояснюються недостатністю інгібування тільки АХЕ для прояву клінічно значимого ефекту, особливо на пізніх стадіях дементного процесу, коли різко зростає роль БХЕ в процесах нейродегенерації [9, 32]. Так, ривастигмін надає терапевтичний ефект у пацієнтів з БА, вже втрачених клінічну реакцію на донепезил, що пов'язують саме з дією ривастигміна на БХЕ, відсутнім у «чистого» інгібітора АХЕ — донепезила [26]. Тому саме ривастигмін завдяки «двійному» механізму дії може виявити нові терапевтичні можливості даної групи засобів.

Крім того, ривастигмін, на відміну від інших ІАХЕ, має нейропротекторні (гальмування формування β -амілоїда) та нейрометаболічні (активація метаболізму глюкози в корі) дії, що дозволяє розширити його базу застосування: а) як інструменту довготривалої профілактичної терапії; б) для лікування судинних та змішаних форм деменцій.

Найбільш цінною клінічною характеристикою ривастигміна є можливість досягнення одночасної корекції всіх основних симптомів при деменціях — когнітивних, поведінкових та психоемоційних розладів [7, 10, 25, 28, 50]. Даний препарат виявився ефективним коректором усього спектру розладів когнітивної сфери, причому як в короткотривалих (до 26 нед), так і в довготривалих (до 5 років) дослідженнях [28, 45, 46], а також суттєво покращив один із найважливіших критеріїв оцінки ефективності антидементних засобів — щоденну активність [42].

Крім того, ривастигмін, на відміну від інших ІАХЕ, надає виражене позитивне дію на весь комплекс поведінкових та психічних розладів при деменціях, зокрема, послаблює прояви подразливості, тривожності, апатії, знижує ступінь расторможеності та аберрантного моторного поведіння, зменшує клінічну картину бреда, галюцинацій, агітації, агресії [11, 25, 27], а також проявляє

клинически значимое антидепрессивное действие [20]. Ривастигмин оказывается эффективным не только при БА, но и при СД и особенно — при ДТЛ и ДБП, при которых арсенал возможного лекарственного воздействия крайне узок. Ривастигмин является единственным официально зарегистрированным препаратом ИАХЭ для лечения ДБП [44, 48]. ДБП характеризуется преобладанием нейродинамических и регуляторных когнитивных расстройств, психотических и поведенческих нарушений [15]. Именно ривастигмин за счет своих механизмов действия способен оказывать патогенетическое воздействие при данном заболевании.

Помимо высокой эффективности, ривастигмин обладает достаточно благоприятными для препарата ИАХЭ характеристиками безопасности. Большинство его побочных эффектов оказались легкими или умеренно выраженными и длились недолго либо купировались без дополнительного медикаментозного вмешательства после снижения дозы препарата [11, 28, 32]. Чаще других отмечали диспепсические расстройства (тошнота — наиболее частый побочный эффект, рвота, диарея), явления со стороны ЦНС (головокружение, сонливость, головная боль), чувство усталости, анорексию, снижение массы тела. Практически не отмечено развития экстрапирамидных симптомов, психотических реакций, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек, нейромышечных реакций. Таким образом, 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 [21].

Кроме того, метаболизм данного препарата через реакции гидролиза, а не через систему цитохрома P450 в печени определяет минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия с большинством других препаратов нейро- и соматотропного типа действия, метаболизирующихся через систему цитохрома P450, а значит, препарат можно безопасно применять при разных вариантах комбинированной терапии, неизбежной у пациентов с деменциями, в том числе и при сопутствующей соматической патологии.

Таким образом, ривастигмин сегодня можно рассматривать как один из наиболее перспективных инструментов фармакотерапии разных типов деменций и как препарат выбора среди представителей ИАХЭ [5, 7, 9, 32].

В заключение необходимо отметить, что сегодня препараты ИАХЭ остаются наиболее обоснованными и востребованными инструментами фармакотерапии деменций. Дальнейшее накопление мирового и отечественного опыта применения данных средств у разных категорий пациентов с различными формами деменций и стадиями течения патологического процесса, изучение особенностей их клинико-фармакологических эффектов будет способствовать прогрессу в борьбе с одной из важнейших форм патологии.

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. Лечение болезни Альцгеймера: современные возможности и перспективы // НейроNews. — 2013. — № 2 (1). — С. 10—17.
3. Бурчинский С. Г. Современные подходы к фармакотерапии сенильных деменций // Вісн. фармакол. фарм. — 2005. — № 1. — С. 17—21.
4. Бурчинський С. Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії // Рац. фармакотер. — 2010. — № 2. — С. 30—33.
5. Бурчинский С. Г. Ривастигмин: новые возможности в фармакотерапии деменций // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 2. — С. 88—100.
6. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 320 с.
7. Гаврилова С. И. Ривастигмин в терапии болезни Альцгеймера // Психиат. психофармакотер. — 2011. — № 2. — С. 14—19.
8. Дамулин И. В. Смешанная деменция // Когнітивні порушення при старінні: Мат. наук.-практ. конф. (Київ, 30—31 січня 2007 р.). — К., 2007. — С. 24.
9. Дамулин И. В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции // Журн. неврол. психиатр. — 2010. — Т. 110, № 9. — С. 76—82.
10. Жариков Г. А., Калын Я. Б., Колыхалов И. В. и др. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера // Болезнь Альцгеймера и старение. — М.: Пульс, 2003. — С. 76—87.
11. Колыхалов 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. психиатр. — 2010. — Т. 110, № 5. — С. 33—38.
12. Лаврецкая Э. Ф. Нейромидин (амиридин): новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем. — К., 2002. — 39 с.
13. Левада О. А. Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // НейроNews. — 2006. — № 1. — С. 18—22.
14. Левин О. С. Принципы долговременной терапии деменций // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 24. — С. 1772—1779.
15. Левин О. С., Батукаева А. А., Смоленцева И. Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // Журн. неврол. психиатр. — 2008. — Т. 108, № 6. — С. 91—97.
16. Маньковский М. Б., Бачинська Н. Ю., Демченко О. В. та ін. Сучасні підходи до лікування хвороби Альцгеймера // Актуальні проблеми когнітивних порушень при старінні: Мат. наук.-практ. семінару (Київ, 20—21 квітня 2006 р.). — К., 2006. — С. 52—73.
17. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н. Сосудистая деменция // НейроNews. — 2011. — № 2/1. — С. 32—34.
18. Пирожков С. И., Сафарова Г. Л. Тенденции старения населения России и Украины: демографические аспекты // Успехи геронтологии. — 2000. — № 4. — С. 14—21.
19. Преображенская И. С. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение // Журн. невропатол. психиатр. — 2006. — Т. 106, № 11. — С. 33—38.

20. Преображенская И. С. Экселон в терапии когнитивных расстройств // Русск. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 12. — С. 1682—1687.
21. Селезнева Н. Д., Гаврилова С. И., Калын Я. Б. и др. Лечение болезни Альцгеймера у пациентов с сопутствующей соматической патологией // Журн. неврол. психиатр. — 2008. — Т. 108, № 7. — С. 35—42.
22. Aldebrand A., Thompson T. J., Windermayer P. Evolution of pharmacology of Alzheimer's disease // Alzheimer's disease: past, present, future. — N. Y.: Univ. Press, 2004. — P. 218—240.
23. Alzheimer's Disease: Advances in etiology, pathogenesis and therapeutics. — N. Y.: John Wiley & Sons, 2001. — 852 p.
24. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — CD005593.
25. 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.
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. — Vol. 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. — Vol. 14, suppl. 1. — P. 51—75.
29. 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.
30. 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.
31. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 1010—1017.
32. Farlow M. R. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease // Int. Psychogeriatr. — 2002. — Vol. 14, suppl. 1. — P. 93—126.
33. Farlow M. R., Cummings J. L. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120. — P. 388—397.
34. Feldman H., Gauthier S., Hecker J. et al. A 24-week, randomised, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease // Neurology. — 2001. — Vol. 57. — P. 613—620.
35. Gauthier S. Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives // Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. — 2001. — Vol. 25. — P. 73—89.
36. 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.
37. 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.
38. Hock C. Biochemical aspects of dementia // Dial. Clin. Neurosci. — 2003. — Vol. 5. — P. 27—34.
39. 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.
40. Lane R. M., Potkin S. G., Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2006. — Vol. 9. — P. 101—124.
41. Mendez M. F., Cummings J. L. Dementia. — Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. — 654 p.
42. 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. — Vol. 26. — P. 713—720.
43. Rogers S. L., Doody R. S., Pratt R. D. et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study // Eur. Neuropharmacol. — 2000. — Vol. 10. — P. 195—203.
44. 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.
45. 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.
46. Small G. W., Kaufer D., Mendiola 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.
47. Stahl S., Markowitz J., Gutterman E. Co-use of donepezil and hypnotics among Alzheimer's disease patients living in the community // Int. Psychogeriatr. — 2001. — Vol. 13, suppl. 2. — P. 245.
48. 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.
49. Tariot P. N., Cummings J. L., Katz I. R. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting // J. Am. Geriatr. Soc. — 2001. — Vol. 49. — P. 1590—1599.
50. Weintraub D., Somogyi M., Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis // Am. J. Alz. Dis. Other Dement. — 2011. — Vol. 26. — P. 443—449.

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ

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

Холінергічна фармакотерапія деменцій: можливості та критерії вибору препарату

Розглянуто сучасні проблеми фармакотерапії різних форм деменцій. Обґрунтовано концепцію холінергічної фармакотерапії як ефективного шляху патогенетичного впливу для ослаблення когнітивних процесів. Розглянуто відомі лікарські засоби зазначеного типу дії, особливості їх механізмів дії, клінічні ефекти та недоліки. Особливе місце як інструмента лікувальної стратегії нейродегенеративних і судинних форм деменцій відведено препарату ривастигміну — селективному інгібітору ацетилхолінестерази, аналізу його переваг над іншими препаратами зазначеної групи. Обґрунтовано доцільність його застосування за різних форм когнітивних, поведінкових і психічних розладів при деменціях.

Ключові слова: деменції, холінергічна фармакотерапія, ривастигмін.

S.G. BURCHINSKY

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

Cholinergic pharmacotherapy of dementia: possibilities and criteria of drug choice

In the present paper the modern problems of pharmacotherapy of different forms of dementia have been reviewed. A concept of cholinergic pharmacotherapy as an effective way of influence on cognitive decline has been grounded. Presented drugs of this group, peculiarities of their action mechanism, clinical effects and disadvantages have been analyzed. The main attention is paid to selective acetylcholinesterase inhibitor rivastigmin as an instrument of treatment strategy of neurodegenerative and vascular forms of dementia. Analysis of its advantages comparing with other drugs of this group, and grounding of expediency of its use in different forms of cognitive, behavior, and psychic impairments in dementia are presented.

Key words: dementia, cholinergic pharmacotherapy, rivastigmin.

