

Современная стратегия комбинированной фармакотерапии деменций

С.Г. Бурчинский, Е.В. Райченко, И.В. Покровенко, О.А. Тихоненко
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В обзорной статье представлены результаты исследований эффективности и безопасности ингибиторов ацетилхолинэстеразы, в частности препарата Ривастигмина IC (единственный отечественный препарат ривастигмина) и препаратов антагонистов глутаматных NMDA-рецепторов — мемантина (Мематон IC) и их сочетанного применения при болезни Альцгеймера и старческих деменциях.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, Ривастигмин IC, мемантин, Мематон IC.

В современном мире проблема болезни Альцгеймера (БА) и старческих деменций в целом выдвинулась на одно из первых мест в области медицинского и медико-социального обеспечения лиц старшего возраста. Если в возрасте 60-64 лет БА встречается у 1% населения, то к 85 годам этот показатель уже достигает 40% [9]. Сегодня ВОЗ расценивает БА как одну из главных причин инвалидности и зависимости у старых людей, учитывая тот факт, что значительные демографические сдвиги в промышленно развитых странах на протяжении XX века привели к двух-трехкратному увеличению доли пожилых и значительно большему возрастанию доли очень старых людей в популяции [18]. К 2040 г. 80 млн человек в мире будет поставлен диагноз БА [31]. В 2015 г. заболеваемость БА оценивалась в 8,9 млн человек, что эквивалентно новому случаю каждые 3 секунды [58].

В Европе распространенность БА в целом, согласно последним данным, составляет 5,05% [46]. Что касается Украины, то в рамках скринингового исследования распространенности деменции у лиц старше 60 лет в отечественной популяции (г. Киев) выявлено, что частота встречаемости различных форм деменций у данной категории лиц составляет 10,4% [2], т.е. примерно соответствует анало-

гичным показателям в развитых странах. При этом большая часть пациентов с деменциями в Украине формируется прежде всего за счет сосудистых и смешанных форм, что значительно затрудняет в целом адекватную диагностику и определение стратегии лечения таких больных.

Разработка средств и методов фармакотерапии всех форм деменций является одним из наиболее актуальных направлений в нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Так, сегодня в мире наибольшее количество новых препаратов для лечения неврологических заболеваний, находящихся на различных стадиях разработки и внедрения, приходится именно на долю препаратов для лечения БА и различных форм деменций — 92 новые молекулы в 2018 г. [59].

Несмотря на многочисленные попытки применения для лечения деменций множества лекарственных средств — ноотропов, вазотропов, нейропротекторов, антидепрессантов, нейролептиков и т.д. — основой фармакотерапии всех клинических форм данной патологии, инструментами первой линии остаются две группы препаратов:

- 1) ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) (донепезил, ривастигмин, галантамин);
- 2) антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин).

© С.Г. Бурчинский, Е.В. Райченко, И.В. Покровенко, О.А. Тихоненко

Характерно, что практически все мировые руководства едины в этом вопросе. В специальном исследовании, включающем 39 национальных и межнациональных клинических руководств по лечению БА и различных форм деменций [45], продемонстрировано сходство мнений экспертов по базовым направлениям стратегии фармакотерапии данной патологии, в том числе консенсусов, представленных такими авторитетными организациями, как NICE (Национальный институт здоровья Великобритании), ВАР (Британская ассоциация психофармакологов), АРА (Американская ассоциация психиатров), Общества по изучению болезни Альцгеймера Австрии, Канады и др.

На чем же основано подобное единодушие экспертов — на убежденности в максимальной эффективности данных средств (препаратов ИАХЭ и мемантина) или отсутствии у них на сегодняшний день реальной клинической альтернативы? Или истина, как и в большинстве случаев, лежит посередине?

Попробуем дать ответ на эти вопросы, основываясь на современных представлениях о нейрохимических механизмах развития деменций и спектре нейрофармакологической активности упомянутых средств с точки зрения их клинических эффектов и практической ценности.

Сегодня достаточно убедительно установлено, что ведущим нейрохимическим механизмом развития всех форм возрастзависимой когнитивной дисфункции является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах [37]. По современным представлениям, именно холинергическая медиация играет ведущую роль в регуляции процессов памяти и когнитивных функций [26], поэтому ослабление холинергических влияний непосредственно связано с основными клиническими проявлениями деменции — синдромом слабоумия. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — основных морфологических признаков БА и является характерным феноменом для всех форм деменций в целом.

Важно подчеркнуть, что холинергический дефицит, особенно в лимбической системе,

помимо когнитивной сферы, в значительной мере определяет развитие так называемой «некогнитивной» симптоматики при деменциях — поведенческих и психоэмоциональных расстройств [33], играющих важнейшую роль в клинической картине на более поздних стадиях заболевания.

Таким образом, необходимость своевременной стимуляции холинергических процессов представляется обязательной и ведущей составной частью стратегии фармакотерапии при деменциях.

Среди всех возможных путей фармакологической активации холинергических процессов в мозге (стимуляция биосинтеза ацетилхолина, уменьшение его распада, активация связывания с рецепторными структурами) наибольшую популярность получило ингибирование активности основного фермента катаболизма ацетилхолина в синаптической щели — ацетилхолинэстеразы (АХЭ) — механизм, лежащий в основе действия препаратов — ингибиторов АХЭ (ИАХЭ).

Ингибирование активности АХЭ имеет своим следствием повышение синаптической концентрации медиатора и, соответственно, усиление физиологических эффектов, опосредуемых взаимодействием ацетилхолина с постсинаптическими холинорецепторами. Следует подчеркнуть, что данный способ стимуляции нейромедиации является в известной мере более физиологичным, чем прямое экзогенное воздействие на рецепторные структуры, и в большей степени позволяет регулировать степень выраженности желаемого эффекта, а значит, обеспечивать более прогнозируемый результат лечения.

Сегодня в качестве препаратов — селективных ИАХЭ в фармакотерапии деменций применяют донепезил, ривастигмин и галантамин, особенности механизмов действия и клинических эффектов которых рассмотрены в ряде исчерпывающих публикаций [1, 3, 8, 12, 29, 54, 55]. Здесь коротко следует напомнить, что донепезил является максимально селективным ИАХЭ среди всех средств данной группы, что подразумевает меньший риск развития побочных эффектов, но одновременно — узость спектра клинического действия, а именно — «чистая» активация когнитивных процессов с огра-

ническим воздействием на сопутствующую симптоматику в рамках деменций и в первую очередь на психоэмоциональные и поведенческие расстройства, которым в последнее время придается большое значение как фактору ускоренной социальной дезадаптации пациентов [10, 39]. Кроме того, донепезил по сравнению с другими ИАХЭ менее эффективен в качестве инструмента долгосрочной фармакотерапии [24]. Галантамин обладает меньшей доказательной базой в качестве корректора всего спектра симптомов при деменциях по сравнению с другими ИАХЭ, а также уступает им по критерию безопасности [29, 34]. Поэтому не случайно в последние годы все большее внимание привлекает третий из представителей ИАХЭ — ривастигмин, обладающий рядом уникальных клинико-фармакологических характеристик, выделяющих его из всего спектра других препаратов данной группы.

Важнейшей стороной механизма действия ривастигмина — единственного из всех ИАХЭ — следует назвать воздействие не только на АХЭ, но и на другой фермент катаболизма ацетилхолина — бутирилхолинэстеразу (БХЭ) [3, 6, 40]. Активность БХЭ резко увеличивается у пациентов с деменциями и тесно коррелирует с формированием сенильных бляшек, выраженностью церебральной атрофии, когнитивными и поведенческими расстройствами [29, 40]. Поэтому возможность направленного ингибирования БХЭ у пациентов как с БА, так и с другими формами деменций рассматривается сегодня как новое и важное направление клинической нейрофармакологии, а реализуется данная возможность только путем применения ривастигмина, но не других ИАХЭ [6, 29], что в клиническом плане особенно важно на более поздних стадиях дементного процесса.

Наиболее ценной клинической характеристикой ривастигмина по сравнению с другими представителями ИАХЭ является возможность достижения одномоментной коррекции всех основных симптомов при деменциях: когнитивных, поведенческих и психоэмоциональных расстройств [5, 7, 22, 25, 32, 35]. Данный препарат оказался эффективным корректором всего спектра расстройств когнитивной сферы, причем как в краткосрочных (до 26 недель), так и в дол-

госрочных (до 5 лет) исследованиях [26, 55, 56], а также существенно улучшал один из важнейших критериев оценки эффективности антидементных средств — повседневную активность [52].

Кроме того, ривастигмин, в отличие от других ИАХЭ, оказывает выраженное положительное действие в отношении всего комплекса поведенческих и психических расстройств при деменциях, в частности ослабляет проявления раздражительности, тревожности, апатии, снижает степень расторможенности и аберрантного моторного поведения, редуцирует клиническую картину бреда, галлюцинаций, агитации, агрессии [9, 25], а также проявляет клинически значимое антидепрессивное действие [14]. Это представляется особенно важным, поскольку поведенческие и психоэмоциональные расстройства, как правило, не коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений, а представляют собой отдельный синдром, связанный в большей мере с дисфункцией лобной коры, чем височно-теменной. Необходимо отметить, что ривастигмин оказывается эффективным не только при БА, но и при СД, и особенно при деменции с тельцами Леви (ДТЛ) и деменции при болезни Паркинсона (ДБП), где арсенал возможного лекарственного воздействия крайне узок. При этом ривастигмин сегодня является единственным официально зарегистрированным препаратом ИАХЭ для лечения ДБП [53, 57]. Деменция при болезни Паркинсона характеризуется преобладанием нейродинамических и регуляторных когнитивных расстройств, психотических и поведенческих нарушений [11]. Именно ривастигмин за счет своих механизмов действия способен оказывать патогенетическое воздействие при данном заболевании.

Упомянутое своеобразие клинических эффектов ривастигмина сочетается с его благоприятными характеристиками безопасности. Подавляющее большинство побочных эффектов ривастигмина (диспепсия, головокружение, сонливость, головная боль) 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 [16].

Таким образом, преимущества ривастигмина перед другими ИАХЭ становятся оче-

видными. В специальном исследовании [23] было выявлено, что при неэффективности либо побочных эффектах донепезила при лечении БА переключение при этом терапии на ривастигмин позволяет достичь клинического улучшения в среднем у 50% пациентов, что может считаться весьма высоким показателем и рассматриваться как перспективный путь усовершенствования стратегии применения препаратов ИАХЭ.

Однако в целом препараты ИАХЭ все же более эффективны в I и отчасти II стадиях БА и других форм деменций. Кроме того, при СД все препараты ИАХЭ могут быть в ряде случаев недостаточно действенными. На более поздних стадиях развития патологического процесса (а иногда и ранее — при недостаточной эффективности или непереносимости ИАХЭ в рамках любой клинической формы деменции) возникает необходимость в назначении другого инструмента фармакотерапии — мемантина.

Стратегия глутаматергической фармакотерапии приобрела в последние годы особую популярность.

Глутамат сегодня рассматривается как один из ведущих нейрхимических механизмов реализации когнитивных функций. Его эффекты в ЦНС реализуются, в частности, через систему специфических NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартатных). Физиологическая роль NMDA-рецепторов связана с обеспечением формирования памяти (особенно долгосрочной) и процессов нейропластичности (через активацию сети межнейронных контактов) [42, 44].

При всех формах деменций, сопровождающихся развитием нейродегенеративного процесса, отмечается гиперактивность NMDA-рецепторов, что приводит к развитию феномена эксайтотоксичности — каскада дегенеративных реакций в нейроне — метаболической дезинтеграции, оксидативного стресса и апоптоза, приводящих в итоге к гибели клетки. Кроме того, гиперактивация NMDA-рецепторов повышает интенсивность образования бета-амилоида и тау-протеина — основных нейрхимических маркеров БА [28, 48].

Таким образом, в определенных условиях глутамат может оказывать непосредственное токсическое воздействие на нейроны, определяющее формирование когнитивного де-

фицита, а также нарушений высших психических функций — поведенческих реакций и психоэмоционального баланса, т.е. всего симптомокомплекса, наблюдающегося при различных клинических формах деменций.

В итоге развитие стратегии глутаматергической фармакотерапии деменций, основанной на блокаде гиперактивных NMDA-рецепторов и прерывании реакций эксайтотоксичности, стало одним из важных направлений современных нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Итогом исследований и разработок в рамках упомянутой стратегии стало создание препарата мемантина.

По своей химической природе мемантин принадлежит к группе адамантанов — известных соединений — регуляторов активности NMDA-рецепторов. Однако уникальной способностью именно мемантина является способность не просто блокировать упомянутые рецепторы, а действовать в качестве своеобразного «адаптогена» глутаматергической нейромедиации, т.е. способностью к поддержанию физиологической роли глутамата (через активацию ионного канала), но при этом обеспечивая блокаду данного канала в условиях развития эксайтотоксичности, т.е. при патологическом возбуждении NMDA-рецепторов. Этот механизм обеспечивает прекращение патологической импульсации упомянутого типа рецепторов, сохраняя возможность проведения через них физиологических глутаматергических рецептор-эффекторных реакций. В результате описанного механизма мемантин проявляет способность к нейропротекции в отношении холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, ослабляет процессы апоптоза и сохраняет полноценное функционирование гиппокампа, что приводило в эксперименте и в клинике к выраженному улучшению всего спектра когнитивных функций [17, 19, 48, 50].

При клиническом применении мемантина стало ясно, что он обладает наиболее комплексным клинико-фармакологическим действием из всех препаратов, применявшихся для лечения деменций.

У пациентов с различными формами деменций (прежде всего БА, СД и смешанных) под влиянием мемантина отмечается улучшение всего спектра когнитивных функций

(память, ориентация, скорость нейродинамических процессов), а также расстройств речи, психоэмоциональных функций, психопатологической симптоматики (спутанность, страх, тревожность), способности к самообслуживанию, а также выраженный медико-социальный эффект — уменьшение социальной нагрузки на родственников пациентов и обслуживающий персонал. В целом положительный терапевтический эффект разной степени выраженности достигался у 75-88% пациентов, что следует признать весьма высоким показателем в фармакотерапии деменций [5, 20, 41, 48, 51]. При этом для мемантина характерны:

- долгосрочный характер выявленных эффектов (при лечении длительностью до 1 года);
- достаточно высокая степень безопасности и хорошая переносимость по сравнению с другими психотропными средствами.

Побочные эффекты при применении мемантина отмечались весьма редко и проявлялись, как правило, при ускоренном титровании дозы в виде психомоторного возбуждения, беспокойства, головокружения, головной боли, утомляемости, инсомнии, тошноты, которые чаще всего корректировались простым снижением дозовой нагрузки.

Наконец, одним из главных преимуществ мемантина в клиничко-фармакологическом плане является практически полное отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами, в частности, кардио- и вазотропного типа действия [18], широко применяемыми в комплексной терапии СД и как сопутствующая терапия при БА и других формах деменций у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, и, наконец, хорошая сочетаемость с препаратами ИАХЭ. Именно последнее обстоятельство легло в основу современной комбинированной фармакотерапии деменций, предусматривающей различные варианты последовательного либо одновременного применения препаратов ИАХЭ и мемантина как базовой лечебной стратегии у пациентов с различными формами деменций.

Следует подчеркнуть, что сочетанная терапия препаратом ИАХЭ донепезилом [21, 43] или ривастигмином [27] и мемантином выявила существенные преимущества данной

комбинации. Включение мемантина в схемы лечения препаратами ИАХЭ способствует достоверному повышению эффективности терапии в плане улучшения параметров когнитивной сферы, функциональной активности и общего состояния при сроках наблюдения 6-12 месяцев. Отмеченные результаты с фармакологической точки зрения обоснованы различными взаимодополняющими механизмами действия данных препаратов на нейродегенеративные процессы в ЦНС, а именно — на два важнейших компонента их патогенеза — глутаматергическую эксайтотоксичность и холинергический дефицит.

Особо следует упомянуть специальное долгосрочное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование DOMINO [38], посвященное оценке 52-недельного совместного применения донепезила и мемантина у 295 пациентов с БА средней и тяжелой степени. Несмотря на то, что при первичном анализе результатов данного исследования положительный синергический эффект донепезила и мемантина не был выявлен, последующий углубленный статистический анализ выборки пациентов и поэтапных (от визита к визиту) результатов оценки параметров когнитивной, поведенческой и психоэмоциональной сферы подтвердил неоспоримое преимущество добавления мемантина к терапии донепезилом после 3 месяцев приема последнего в качестве монотерапии [36]. Очень важно при этом отметить, что речь идет именно о добавлении мемантина к продолжающемуся лечению препаратом ИАХЭ, в то время как замена донепезила на мемантин не выявила какого-либо клинического улучшения.

Таким образом, результаты наиболее масштабного исследования комбинированной терапии препаратом ИАХЭ и мемантином подтвердили рациональность данного подхода. Вместе с тем следует обратить внимание на клиничко-фармакологическую целесообразность сочетанного применения ривастигмина и мемантина, которая основывается на следующем.

В рамках комбинированной терапии ИАХЭ + мемантин наиболее значимое улучшение достигается в плане коррекции поведенческих расстройств (ажитация, агрес-

сия) и в меньшей степени — в отношении когнитивной сферы и повседневной активности [53]. Учитывая максимальное из всех ИАХЭ влияние ривастигмина на поведенческую и психоэмоциональную симптоматику, а также наличие мощного когнитивного и поведенческого эффектов у мемантина, можно предположить возможность максимально полной коррекции всего комплекса клинических проявлений деменций у пациентов со среднетяжелой и тяжелой стадией патологического процесса.

В итоге на сегодняшний день в мировой неврологии сформировался консенсус в отношении стратегии комбинированной терапии деменций препаратом ИАХЭ + мемантином [30, 36, 47, 53], принятый также и в Украине [15]. Основные положения данного консенсуса выглядят следующим образом:

1) при БА и смешанных нейродегенеративно-сосудистых формах:

- при впервые диагностированной легкой и средней степени тяжести деменции — начинать лечение с монотерапии ИАХЭ; при его неэффективности или непереносимости — перейти на монотерапию мемантином; при недостаточной эффективности ИАХЭ у пациентов с БА средней степени тяжести — перейти на комбинированную терапию ИАХЭ + мемантин;
- при деменции тяжелой степени — в случае непереносимости ИАХЭ назначить монотерапию мемантином, в остальных случаях — сразу назначить комбинированную терапию ИАХЭ + мемантин;

2) при СД:

- назначить монотерапию ИАХЭ или мемантином или комбинированную терапию ИАХЭ + мемантин при обязательном одновременном применении вазотропных, нейропротекторных и нейрометаболических средств.

В то же время при ДТЛ и ДБП опыт применения упомянутых схем комбинированной терапии весьма ограничен, что не позволяет рекомендовать стандарты сочетаний тех или иных препаратов в процессе лечения, что, однако, не означает нецелесообразности применения таких сочетаний, учитывая многочисленные данные об эффективности

и ривастигмина (как «золотого стандарта» терапии ДБП), и мемантина при данных формах патологии.

Таким образом, при БА и смешанных формах деменции (т.е. в значительном большинстве случаев) комбинированная терапия препаратом ИАХЭ + мемантином у пациентов со среднетяжелым и тяжелым клиническим течением имеет веские обоснования. С этой целью заслуживает внимания и накопления дальнейшего клинического опыта своего применения комбинация ривастигмин + мемантин как фармакологически наиболее обоснованная при различных формах деменции.

При выборе соответствующих инструментов лечения заслуживают внимания с точки зрения оптимального сочетания качества и доступности отечественные препараты компании «ИнтерХим» (Одесса) — **Ривастигмин ІС** (единственный отечественный препарат ривастигмина) в форме капсул, содержащих 1,5 мг, 3 мг или 4,5 мг ривастигмина, а также **Мематон ІС** в форме таблеток, содержащих 10 мг или 20 мг мемантина гидрохлорида. Подобное разнообразие дозовых форм позволяет максимально индивидуализировать схемы терапии, применять гибкий режим титрования дозы, оптимально корректировать дозовые нагрузки и, в конечном итоге, обеспечивать достижение необходимого комплайенса в процессе терапии.

В заключение, важно подчеркнуть, что, несмотря на эффективность (в ряде случаев значительную) препаратов ИАХЭ и мемантина при различных формах деменций, данные средства способны лишь затормозить, но не предотвратить развитие патологического нейродегенеративного процесса в мозге, хотя и являются сегодня вершиной достижений клинической фармакологии в данной области. Настоящий прорыв в лечении деменций способны обеспечить только средства, непосредственно влияющие на генетические механизмы формирования патологического субстрата — бета-амилоида при БА и специфические механизмы нейродегенерации при других формах деменций. Именно такого рода средства сейчас разрабатываются в различных лабораториях мира. Дальнейшие достижения в данной области позволяют сделать существенный шаг в усовершенствовании

вании фармакотерапии одной из наиболее актуальных в медицинском и медико-социальном плане форм патологии.

Список использованной литературы

1. Бачинская Н.Ю. Лечение болезни Альцгеймера: современные возможности и перспективы // *НейроNews*. — 2015. — № 2/1. — С. 10-17.
2. Безруков В.В., Полюхов А.М., Бачинская Н.Ю. и др. Распространенность деменции среди жителей г. Киева старшего возраста, скрининговое исследование 2001-2002 гг. // *Таврич. Журн. Психиат.* — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 47-51.
3. Бурчинский С.Г. Ингибиторы холинэстеразы в фармакотерапии деменций // *Рац. Фармакотер.* — 2011. — № 1. — С. 57-59.
4. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Гуца В.В. Препараты-ингибиторы холинэстеразы в терапии деменций: клинико-фармакологические аспекты // *Міжнар. Неврол. Журн.* — 2018. — № 2. — С. 85-94.
5. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. и др. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного исследования эффективности и безопасности препарата акатинол мемантин // *Журн. Неврол. Психиат.* — 2005. — Т. 105, № 2. — С. 72-76.
6. Гаврилова С.И. Ривастигмин в терапии болезни Альцгеймера // *Психиат. Психофармакотер.* — 2011. — № 2. — С. 14-19.
7. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции // *Журн. Неврол. Психиат.* — 2010. — Т. 110, № 9. — С. 76-82.
8. Дробижев М.Ю., Федотова А.М., Кикша С.В. и др. Фармакотерапия и деменция // *Журн. Неврол. Психиат.* — 2016. — Т. 116, № 8. — С. 110-116.
9. Кольхалов И.В. Современные подходы к оптимизации терапии болезни Альцгеймера // *Журн. Неврол. Психиат.* — 2016. — Т. 116, № 6. — С. 87-92.
10. Копчак О.О. Поведінкові розлади у пацієнтів з деменцією: клініка, діагностика та лікування // *Міжнар. Неврол. Журн.* — 2017. — № 8. — С. 44-52.
11. 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.
12. Мищенко Т.С. Когнитивные нарушения: актуальность проблемы, этиопатогенез, диагностика и лечение // *Серцева недостатність та коморбідні стани.* — 2017. — № 2. — С. 30-37.
13. Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Применение мемантина при ишемическом инсульте // *Клин. Геронтол.* — 2006. — № 11. — С. 28-31.
14. Преображенская И.С. Экселон в терапии когнитивных расстройств // *Мед. Журн.* — 2008. — Т. 16, № 12. — С. 1682-1687.
15. Руководство. Деменция // *НейроNews. Сборник клинических рекомендаций.* — К., 2016. — С. 89-135.
16. 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.
17. Титова Н.В. Мемантин: от оригинального препарата к дженерикам // *Журн. Неврол. Психиат.* — 2017. — Т. 117, № 10. — С. 136-141.
18. Фойгт Н.А. Тривалість життя в похилому віці: еволюція, сучасність, перспективи. — К., 2002. — 298 с.
19. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Рациональное использование мемантина: обзор доказательной базы // *НейроNews*. — 2015. — № 2. — С. 51-54.
20. Холин В.А., Бачинская Н.Ю. Практические аспекты применения мемантина в лечении альцгеймеровской деменции // *Міжнар. Неврол. Журн.* — 2016. — № 1. — С. 90-96.
21. Atri A. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy // *Alzheimer's Res. Ther.* — 2013. — Vol. 5. — P. 1-11.
22. Bando N., Nakamura Yu. Preliminary evidence that rivastigmine-induced inhibition of serum butyrylcholinesterase activity improves behavioral symptoms in Japanese patients with Alzheimer's disease // *Geriatr. Gerontol. Int.* — 2016. — doi 10.1111/ggi.12865.
23. Blesa R., Toriyama K., Ueda K. et al. Strategies for continued successful treatment in patients with Alzheimer's disease: an overview of switching between pharmacological agents // *Curr. Alzheimer's Res.* — 2018. — Vol. 15. — P. 1-11.
24. Bullock R., Ritchie C.W. Cholinesterase inhibitors: long-term studies // *Therapeutic strategies in dementia.* — Oxford: Clin. Publ, 2007. — P. 13-22.
25. 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.
26. 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.
27. Dantoine T., Auricomiche S., Sarazin M. et al. Rivastigmin monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 60. — P. 110-118.
28. Danyasz W., Parsons C.G. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine — searching for the connections // *Brit. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 167. — P. 324-352.
29. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // *Amer. J. Med.* — 2007. — Vol. 120. — P. 388-397.
30. Farrimond L.E., Roberts E., McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review // *BMJ Open.* — 2012. — Vol. 2. — e000917.
31. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 2112-2117.
32. Gawel K., Labuz K., Gibuta-Bruzda E. et al. Cholinesterase inhibitors, donepezil and rivastigmine, attenuates spatial memory and cognitive flexibility impairment induced by acute ethanol in the Barnes maze task in rats // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 389. — P. 1059-1071.
33. Grossberg G.T. The ABC of Alzheimer's disease: behavioural symptoms and their treatment // *Int. Psychogeriatr.* — 2002. — Vol. 14, suppl. 1. — P. 27-49.
34. 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.
35. Henderson E.J., Lord S.R., Brodie A. et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Neurol.* — 2016. — Vol. 15. — P. 249-258.
 36. Hendrix S. Post hoc evidence for an additive effect of memantine and donepezil consistent findings from DOMINO-AD study and memantine clinical trial program // *J. Prevent. Alzheimer's Dis.* — 2015. — Vol. 2. — P. 165-171.
 37. Hock C. Biochemical aspects of dementia // *Dial. Clin. Neurosci.* — 2003. — Vol. 5. — P. 27-34.
 38. Howard R., McShane R., Lindesay J. et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease // *N. Eng. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 893-903.
 39. Kim H. Behavioral and psychological symptoms of dementia // *Ann. Psychiat. Ment. Health.* — 2016. — Vol. 4. — P. 1-8.
 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. Lopez-Valdes H.E., Clarkson A.N., Ao Y. et al. Memantine enhances recovery from stroke // *Stroke.* — 2014. — Vol. 45. — P. 2093-2100.
 42. Mark L.P., Prost R.W., Ulmer J.L. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging // *Amer. J. Neuroradiol.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1813-1824.
 43. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2014. — Vol. 18. — P. 864-880.
 44. Miladinovic T., Nashed M.G., Singh G. Overview of glutamatergic dysregulation in central pathologies // *Biomolecules.* — 2015. — Vol. 3. — P. 3118-3134.
 45. Ngo J., Holroyd-Leduc M. Systematic review of recent dementia practice guidelines // *Age & Ageing.* — 2015. — Vol. 44. — P. 25-33.
 46. Niu H., Alvarez-Alvarez I., Guilen-Grima F. et al. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: a meta-analysis // *Neurologia.* — 2017. — Vol. 24. — P. 56-65.
 47. O'Brien J.T., Holmes C., Jones M. et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology // *J. Psychopharmacol.* — 2017. — Vol. 31. — P. 147-168.
 48. Parsons C.G., Stoffler A., Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system — too little activation is bad, too much is even worse // *Neuropharmacology.* — 2007. — Vol. 53. — P. 699-723.
 49. Peng D., Yuan X., Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes // *J. Clin. Neurosci.* — 2013. — Vol. 20. — P. 1482-1485.
 50. Rammes G., Rupprecht R., Ferrari U. et al. The N-methyl-d-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexanes antagonize 5-HT₃ receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner // *Neurosci. Lett.* — 2001. — Vol. 306. — P. 81-84.
 51. Robinson D.W., Keating G.M. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease // *Drugs.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1515-1534.
 52. 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.
 53. Schmidt R. EFNS-ENS/FAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease // *Eur. J. Neurol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 889-898.
 54. Schneider L. Фармакотерапія болезни Альцгеймера и исследования, касающиеся вопросов ее лечения // *Міжнар. Неврол. Журн.* — 2014. — № 4. — С. 114-131.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. World Alzheimer's Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends — London: Alzheimer's Disease International, 2015. — 82 p.
 59. World News // *Нов. Мед. Фарм.* — 2018. — № 5. — С. 6.

Надійшла до редакції 26.10.2018 року

MODERN STRATEGY OF COMBINATION THERAPY OF DEMENTIA

S.G. Burchinsky, E.V. Raichenko, I.V. Pokrovenko, O.A. Thihonenko

Abstract. In the present review's paper results of study of efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors, especially Rivastigmin IC (only one domestic drug of rivastigmin) and antagonist of glutamate NMDA-receptors, memantine (Mematon IC), and its combination use in patients with Alzheimer's disease and other forms of senile dementia have been presented.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, Rivastigmin IC, memantine, Mematon IC.