doi: 10.17116/jnevro20161166187-92

Современные подходы к оптимизации терапии болезни Альцгеймера

И.В. КОЛЫХАЛОВ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва, Россия

В настоящее время основным направлением в лечении болезни Альцгеймера (БА) является заместительная терапия. Она направленна на преодоление нейротрансмиттерного дефицита в различных нейрональных системах, страдающих при БА. Для преодоления холинергической недостаточности используются главным образом ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, донепезил и галантамин), эффективность и безопасность которых при БА убедительно показана в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях. Мемантин — основной препарат при глутаматергической стратегии терапии БА, который способен вызывать нейропротективный и позитивный симптоматический эффекты на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов. Дополнительно в качестве нейропротективного или вазоактивного лечебного воздействия могут применяться различные препараты (церебролизин, ницерголин и др.).

Ключевые слова: *болезнь Альцгеймера, деменция, терапия, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин, ницерголин.*

Current approaches to optimize treatment of dementia and Alzheimer's disease

I.V. KOLYKHALOV

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Currently, substitution therapy is the main focus in the treatment of Alzheimer's disease (AD). It is aimed at overcoming neurotransmitter deficits in a variety of neuronal systems affected in AD. To overcome the cholinergic insufficiency, acetylcholinesterase inhibitors (rivastigmine, donepezil and galantamine) are primarily used. The efficacy and safety of these drugs in AD have been convincingly shown in numerous clinical trials in different countries. Memantine is the main drug in glutamatergic strategies in the treatment of AD, which has a neuroprotective effect and relieves symptoms at the level of the remaining glutamatergic synapses. Some other formulations (cerebrolysin, nicergoline etc) can be also applied as vasoactive and neuroprotective agents.

Keywords: *Alzheimer's disease, dementia, therapy, acetylcholinesterase inhibitors, memantine, nicergoline.*

Болезнь Альцгеймера (БА) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием и наиболее частой причиной деменции в позднем возрасте. Распространенность БА увеличивается с возрастом от 1% в 60—64 года до 40% у лиц старше 85 лет [1]. Ожидается, что к 2040 г. 80 миллионов пожилых людей во всем мире будут страдать от БА [2]. Заболеваемость БА в 2015 г. оценивалась в 9,9 млн человек, что является эквивалентом одного нового случая каждые 3 с [3]. Бремя инвалидизации у пожилых людей, связанное с деменцией, выше, чем при инсульте, заболеваниях скелетно-мышечной системы, болезнях сердца и онкологии. По данным Альцгеймеровской ассоциации США в 2014 г. в этой стране более 15 млн членов семей и других бесплатных добровольцев потратили около 17,9 млрд часов на уход за больными БА и другими деменциями, а ущерб составил более 217 млрд долларов [3]. Эпидемиологическое популяционное исследование [4], проведенное сотрудниками отделения болезни Альцгеймера Научного центра психического здоровья РАН, показало, что 4,5% населения Москвы в возрасте 60 лет и старше страдают БА.

В соответствии с диагностическими рекомендациями, разработанными международными экспертными группами, в том числе NINCD-ADRDA [5] и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), *прижизненный диагноз БА основан на следующих обязательных признаках*:

1. Наличие синдрома деменции.

2. Развитие множественного дефицита познавательных функций, который определяется сочетанием расстройств памяти с ухудшением запоминания новой и/или воспроизведения ранее усвоенной информации и наличием по крайней мере одного из следующих когнитивных нарушений: афазии, апраксии, агнозии и нарушений собственно интеллектуальной деятельности.

3. Расстройства памяти и когнитивных функций должны быть выражены в такой степени, что они вызывают снижение социальной или профессиональной адаптации больного.

4. Течение характеризуется постепенным малозаметным началом и неуклонным прогрессированием нарушений когнитивных функций.

© И.В. Колыхалов, 2016

e-mail: ikolykhalov@yandex.ru

5. Отсутствие данных клинических или специальных параклинических исследований, которые могли бы указать на то, что расстройства памяти и когнитивных функций обусловлены каким-либо другим заболеванием или повреждением ЦНС (например, церебрально-сосудистые заболевания, болезнь Паркинсона или Пика, хорея Гентингтона, субдуральная гематома, гидроцефалия и др.), системным заболеванием, о котором известно, что оно может вызывать синдром деменции (например, гипотиреоз, недостаточность витамина B_{12} или фолиевой кислоты, гиперкальциемия, нейросифилис, ВИЧ-инфекция, тяжелая органная недостаточность и др.) или состоянием интоксикации (в том числе медикаментозной).

6. Признаки перечисленных когнитивных нарушений должны обнаруживаться вне состояний помрачения сознания.

7. Анамнестические сведения и данные клинического исследования исключают связь выявляемых расстройств когнитивных функций с каким-либо другим психическим заболеванием (например, с депрессией, шизофренией, умственной отсталостью и др.).

Современная классификация БА основана на возрастном принципе. В соответствии с МКБ-10 выделяют два клинических типа БА: *БА с ранним началом*, т.е. до 65 лет; *БА с поздним началом*, т.е. после 65 лет. Кроме того, предусмотрено выделение *атипичной БА* иди *деменции смешанного типа*, т.е. сочетания проявлений, характерных для БА и сосудистой деменции.

В течении болезни традиционно выделяют три основные стадии: *мягкую, умеренную и тяжелую деменцию*. Иногда выделяют две дополнительные стадии: *доклиническую и умеренно-тяжелую* (промежуточную между умеренной и тяжелой).

Доклиническая стадия характеризуется начальными признаками мнестико-интеллектуального снижения, так называемое мягкое когнитивное снижение (термин введен B. Reisberg и соавт. в 1988 г. [6]), и проявляется в виде постоянной легкой забывчивости с неполным воспроизведением событий, небольшими затруднениями в определении временны́х отношений и в мыслительных операциях при сохранности или только незначительном ухудшении социальной или профессиональной деятельности и с полной сохранностью повседневных видов активности.

На стадии мягкой деменции нарушения памяти (особенно на текущие события) становятся очевидными для окружающих, у больных появляются трудности в хронологической, а также в географической ориентировке. Возникают явные затруднения в мыслительных операциях, особенно в абстрактном мышлении, возможности обобщения, суждения, сравнения. Больные уже не могут самостоятельно выполнять финансовые операции, вести корреспонденцию, путешествовать, хотя еще сохраняют возможности самообслуживания и относительно независимого проживания.

На стадии умеренной деменции преобладают проявления амнестического синдрома в сочетании с нарушениями высших корковых функций, характерных для поражения височно-теменных отделов головного мозга, т.е. симптомы дисмнезии, дисфазии, диспраксии и дисгнозии. На этом этапе наблюдаются выраженные расстройства памяти, касающиеся как возможности приобретения новых знаний и запоминания текущих событий, так и воспроизведения прошлых знаний и опыта, грубо нарушается ориентировка во времени, а часто и в окружающей обстановке. Больные уже не могут самостоятельно справляться с какими-либо профессиональными или общественными обязанностями. Им доступна только простая рутинная работа по дому, их интересы крайне ограничены, необходима постоянная поддержка и помощь, даже в самообслуживании.

На стадии тяжелой деменции состояние больных характеризуется тотальной деменцией с глубоким распадом памяти, полной фиксационной амнезией и амнестической дезориентировкой, близкой к тотальной. Тяжесть распада интеллектуальных функций такова, что больные практически полностью утрачивают способность к суждениям и умозаключениям, вербальной коммуникации, теряют навыки психомоторики. Они не способны к самостоятельному существованию, нуждаются в постоянном уходе и надзоре. Неврологическая симптоматика достигает наибольшей выраженности.

Современная патогенетическая терапия БА предусматривает сочетание компенсаторной (холинергическая или глутаматергическая) и нейропротективной нейротрофической методик медикаментозного воздействия. В последние десятилетия предпринимались попытки целенаправленного воздействия как на уже известные звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, лежащего в основе БА, так и на последствия тех дисфункций, которые возникают на клеточном и молекулярном уровне в ходе его развития. Это привело к разработке основных направлений патогенетической терапии БА. Наиболее хорошо разработанными из них являются компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита в различных нейрональных системах, которые в большей или меньшей степени страдают при БА.

Интенсивно развиваемые нейрохимические исследования показали, что при БА прежде всего выявляются нарушения холинергической системы, которые на клиническом уровне проявляются расстройствами памяти и способности к приобретению новой информации, утратой ориентировки и распадом прежних знаний и навыков. Ранее было установлено [7], что выраженность холинергических нарушений коррелирует с тяжестью деменции, гибелью нейронов, а также с числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — основных морфологических признаков БА.

Для преодоления холинергической недостаточности используются главным образом *ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ)*. Четыре ингибитора АХЭ — такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин в настоящее время одобрены для лечения БА. В настоящее время ингибиторы АХЭ рассматриваются как препараты «первой линии» терапии БА [9, 10]. Терапевтические эффекты этих препаратов, так же как и безопасность их применения у больных БА на стадии мягкой и умеренной деменцией были убедительно показаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях. Можно отметить дозозависимость их действия, а также наибольшую эффективность у больных с относительно более сохранными высшими психическими функциями. Рекомендуемая минимальная продолжительность лечения 6 мес.

Современные терапевтические стратегии направлены на повышение приверженности терапии при БА и сосредоточены как на упрощении схем приема препаратов, так

и на новых методах их доставки, они включают пролонгированное высвобождение лекарств, сублингвальные и интраназальные формы препаратов или трансдермальные системы доставки [11]. Капсулы пролонгированного действия галантамина и ривастигмин в форме трансдермальной терапевтической системы (ТТС) (ТТС ривастигмина, экселон-пластырь) в настоящее время доступны для лечения больных.

Такрин был первым препаратом из группы ингибиторов АХЭ для лечения БА, однако ввиду высокой гепатотоксичности [8] препарат не нашел широкого применения в клинической практике.

Ривастигмин является центрально избирательным псевдообратимым (медленно обратимый) ингибитором холинэстеразы карбаматного типа, имеющим двойное действие. Ривастигмин ингибирует как АХЭ, так и бутирилхолинэстеразу (БуХЭ) и обладает тропностью к клеткам гиппокампа и коры больших полушарий, т.е. к тем областям головного мозга, которые в наибольшей мере вовлекаются в патологический процесс при БА. Эффективность перорального ривастигмина была продемонстрирована в клинических испытаниях с участием более 3000 больных БА [12—15].

Ривастигмин в форме пластыря обеспечивает непрерывную доставку препарата через кожу в кровь, позволяет избегать пиков концентрации препарата в плазме, которые наблюдаются при пероральном введении. Это приводит к существенному уменьшению нежелательных эффектов и обеспечивает более простой и легко контролируемый прием препарата. Эти преимущества ТТС способствуют большей приверженности терапии. При этом ТТС при меньшей частоте нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и лучшей переносимости обладает равной эффективностью с пероральной формой ривастигмина [16].

Эффективность и безопасность ТТС ривастигмина оценивались в одном международном рандомизированном двойном слепом исследовании 1195 пациентов с легкой и умеренной БА [17]. Во всех группах больных, лечившихся ривастигмином (пластыри и капсулы), было установлено значительное улучшение состояния по сравнению с плацебо через 24 нед терапии по шкалам ADAS-cog и ADCS-CGIC. Различия между двумя формами ривастигмина (капсулы и трансдермальные пластыри) были наиболее выражены в отношении нежелательных явлений. Так, в группе больных БА, лечившихся пластырем 9,5 мг/24 ч, только у 7 и 6% отмечались тошнота и рвота, тогда как у пациентов, получавших капсулы в дозе 12 мг/сут соответственно, эти нежелательные явления выявлялись у 23 и 17%. Таким образом, ТТС ривастигмина является эффективным вариантом терапии пациентов с болезнью Альцгеймера и его следует использовать в качестве терапии первого выбора при легкой и умеренной деменции при болезни Альцгеймера.

Галантамин — холиномиметический препарат, обладающий уникальным для ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) двойным механизмом действия. Он усиливает эффекты ацетилхолина не только посредством обратимого ингибирования АХЭ, но и за счет модулирования никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [18].

Однократный режим дозирования галантамина в капсулах пролонгированного действия также более удобен для пациентов с БА и их опекунов и соответственно его применение повышает комплаентность терапии. В сравнительных исследованиях биодоступности галантамина в форме капсул с длительным высвобождением активного вещества при приеме в дозе 24 мг 1 раз в сутки и в форме таблеток с немедленным высвобождением активного вещества при приеме по 12 мг 2 раза в сутки была показана биоэквивалентность этих лекарственных форм [19—21]. В 2-летнем плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием более 2000 пациентов терапия галантамином в виде капсул пролонгированного действия в дозе до 24 мг/сут привела к значимому снижению смертности больных БА по сравнению с плацебо и значимому замедлению прогрессирования когнитивного дефицита и большей сохранности повседневной активности по сравнению с группой плацебо у пациентов с БА легкой или средней тяжести [22].

Донепезил — производное пиперидина — является высокоспецифичным обратимым ингибитором центральной АХЭ. Препарат обладает высокой биодоступностью (100%). Донепезил имеет сравнительно небольшую активность в отношении периферической АХЭ и, как правило, хорошо переносится. Сочетание с однократным приемом сделало его популярным препаратом у пациентов с БА.

K. Rockwood и соавт. [23], выполнившим мультицентровое 52-недельное открытое исследование у больных с мягкой и умеренной стадиями БА, удалось определить мишени терапевтического вмешательства при лечении донепезилом в зависимости от оценки, сделанной врачом или опекуном. По оценке клинициста терапевтическими мишенями донепезила являются: когнитивные функции (85% от всех больных), функциональные возможности пациентов (68%), поведенческие нарушения (57%), социальное взаимодействие (52%) и досуг (20%). Лица, ухаживающие за больными, оценивали как терапевтические мишени функциональную активность (86%), познавательные функции (83%), досуг (76%), поведение (57%) и социальное взаимодействие (49%).

Длительное лечение донепезилом представляется безопасным и эффективным [24, 25]. Холинергические побочные эффекты, такие как диарея, тошнота и рвота, являются временными и не тяжелыми, и наблюдаются примерно у 20% пациентов [26]. Симптоматическая брадикардия — другое потенциальное нежелательное явление у пациентов с деменцией, принимающих ингибиторы АХЭ [27]. На фоне терапии ингибиторами АХЭ риск брадикардии может возрастать по мере увеличения дозы препарата, поэтому мониторинг брадикардии является оправданным у получающих ингибиторы АХЭ.

Особый интерес представляют исследования влияния ингибиторов АХЭ на поведенческие и психотические расстройства у больных БА, так как поведенческие и психотические расстройства, сопровождающие развитие деменции на разных этапах ее формирования, имеют место у 60% пациентов с БА [28]. У 48% пациентов с БА по крайней мере один поведенческий симптом выявляется при первичном обращении, а у 83% больных — при дальнейшем наблюдении [29]. Выделяют следующие группы поведенческих и психопатологических расстройств, встречающихся при БА: психотические (бредовые, галлюцинаторные и галлюцинаторно-бредовые) расстройства, депрессивные симптомы, а также собственно поведенческие нарушения (агрессия, блуждание, двигательное бес-

покойство, насильственные крики, неуместное сексуальное поведение и др.).

Применение у больных БА заместительной терапии позитивно влияет на выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции и существенно уменьшает необходимость использования психотропных средств для коррекции этих состояний, а в ряде случаев позволяет полностью отказаться от приема психотропных средств. Результаты выполненных ранее исследований ингибиторов АХЭ, и в частности галантамина, свидетельствуют о том, что назначение этих препаратов на стадии мягкой-умеренной деменции позволяет не только уменьшить тяжесть когнитивных расстройств и функционального дефицита в повседневных видах деятельности, но и оказывается достоверно эффективным по отношению к целому ряду поведенческих и психотических симптомов, таких как тревога, апатия, расторможенность. Это подтверждается достоверной редукцией общего показателя нейропсихиатрического опросника (NPI), позволяющего оценивать выраженность различных поведенческих и психопатологических симптомов деменции [30].

В Отделе болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств Научного центра психического здоровья РАН было проведено сравнительное изучение клинической эффективности холинергической терапии (на моделях ривастигмина и ипидокрина) для лечения психотических и поведенческих расстройств у больных с БА [31]. Результаты исследования показали, что присоединение ингибиторов АХЭ, особенно ривастигмина, к стандартной методике лечения больных БА с психотическими расстройствами оказывает благоприятное влияние на динамику поведенческих и психотических симптомов деменции. При сочетании антипсихотической терапии с ингибиторами АХЭ одновременно с коррекцией поведения улучшаются когнитивные функции больных БА, причем этот терапевтический эффект в наибольшей мере наблюдается у пациентов, получавших ривастигмин. Применение только антипсихотической терапии, напротив, негативно влияет на когнитивные функции больных БА и приводит тем самым к прогрессированию деменции, а также в меньшей степени (по сравнению с сочетанной терапией) редуцирует у этих больных поведенческие и психотические симптомы.

В последние десятилетия успешно разрабатывались биологические предпосылки другого направления патогенетической терапии БА — *глутаматергической фармакотерапии*. Благодаря достижениям молекулярной биологии, представления о функционировании глутаматергической системы в ЦНС значительно расширились. Установлено, что глутамат как нейротрансмиттер играет существенную роль во многих физиологических процессах ЦНС. Обнаружено, что при БА содержание глутаматных рецепторов в области гиппокампа значительно снижено, причем степень снижения коррелирует с тяжестью деменции. Доказаны нейротоксические свойства глутамата (явление эксайтотоксичности).

Основным препаратом глутаматергической стратегии терапии БА является мемантин. Упомянутый препарат сочетает свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов и агониста AMPA (амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат) глутаматных рецепторов. Установлены хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных эффектов. Мемантин рекомендуется в качестве препарата выбора при лечении умеренной и тяжелой деменции. У больных с умеренно тяжелой и тяжелой деменцией мемантин способен вызывать позитивный симптоматический эффект на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов, способствуя улучшению моторных функций и поддержанию повседневной активности пациента. Всю суточную дозу мемантина, так же как и ингибиторов холинэстеразы, рекомендуется применять одномоментно один раз в день, для повышения приверженности терапии за счет упрощения режима дозирования препарата, что может способствовать повышению комплаентности. Такая терапевтическая схема является более удобной для пациентов и их опекунов, обеспечивая простоту применения и необходимый лечебный эффект. Проведенные исследования показали, что схема терапии с одноразовым приемом суточной терапевтической дозы мемантина не отличается по своей эффективности и переносимости от стандартной схемы лечения с разделением суточной дозы препарата на 2 приема [32, 33].

Сравнительное изучение безопасности и переносимости двух разных режимов дозирования акатинола мемантина у пациентов с умеренно выраженной и умеренно тяжелой деменцией, обусловленной БА, было проведено в Научном центре психического здоровья РАН [34]. В процессе терапии в обеих исследуемых группах (с одноразовым и двухразовым приемом) отмечалась достоверная положительная динамика в оценках памяти и других интеллектуальных функций, а также в отношении моторных и эмоциональных нарушений. Кроме того, отмечено повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания, увеличение темпа деятельности больных и уменьшение выраженности ряда поведенческих и психотических симптомов деменции (ажитация и агрессия, раздражительность и неустойчивость настроения, аберрантное моторное поведение). При этом при одноразовой схеме приема мемантина была выявлена более выраженная редукция поведенческих и психотических нарушений по сравнению с двухразовым приемом препарата, хотя значимых межгрупповых различий не было установлено.

На основе полученных в последнее десятилетие доказательств вовлечения в патогенез первичных нейродегенеративных заболеваний и в первую очередь — БА дефицита нейротрофических ростовых факторов (НРФ) разработана *нейротрофическая стратегия терапии*. Открытие нейротрофических эффектов церебролизина, сходных с активностью нервного фактора роста (NGF), вызвало новый интерес к этому препарату. Церебролизин способен редуцировать процесс аномального амилоидогенеза, препятствовать активации клеток нейроглии и продукции воспалительных цитокинов, тормозить процесс нейроапоптоза, стимулировать производство стволовых клеток — предшественников нейронов, а также рост дендритов и формирование синапсов и таким образом препятствовать реализации различных патогенетических механизмов, ведущих к нейродегенерации и нейрональной гибели при БА [35]. Достоверные симптоматические эффекты курсовой терапии церебролизином при лечении БА, так же как и безопасность его применения в высоких суточных дозах (20—30 мл в 100 мл физиологического раствора хлорида натрия по 20 в/в инфузий на курс), к настоящему времени

доказана в ряде клинических плацебо-контролируемых исследований [36, 37].

В качестве средств нейропротективного лечебного воздействия могут применяться, например, глиатилин, ацетил-L-карнитин, ницерголин и др. В качестве монотерапии они могут быть рекомендованы только для пациентов с мягкой деменцией (в виде чередующихся с ингибиторами холинэстеразы курсов лечения). Во всех остальных случаях они должны применяться только в качестве одного из компонентов комплексной патогенетической терапии, т.е. в сочетании с одним из ингибиторов холинэстеразы или мемантином. Так, ницерголин с успехом используется для лечения деменций различного генеза, а при БА он может быть использован в сочетании с препаратами патогенетической терапии, особенно у пациентов пожилого возраста, а также при смешанной форме БА.

Если первоначально ницерголин рассматривался как лекарственное средство, приводящее к улучшению церебрального кровотока вследствие антагонистического влияния на α-адренорецепторы, то в дальнейшем был продемонстрирован существенно более широкий спектр его действия. Клинический потенциал ницерголина может быть связан с его многосторонним фармакологическим профилем в качестве модулятора обмена нейротрансмиттера (дофамин, норадреналин и ацетилхолин) и стимулятора энергетического обмена, с помощью которого препарат воздействует на разных, но, возможно, взаимодействующих уровнях. Терапевтический эффект ницерголина был показан при лечении деменции различной этиологии, причем почти у 89% пациентов наблюдались улучшения познавательной деятельности и поведения. Даже после краткосрочного лечения в течение 2 мес наблюдаются очевидные улучшения по сравнению с плацебо, а у большинства пациентов улучшения сохраняются, или наблюдается стабильное состояние через 12 мес [38]. Эффективность ницерголина при мягкой и умеренной БА была оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, в которое были включены 346 пациентов из европейских стран [39]. По окончании 6-месячного курса терапии у пациентов с БА, лечившихся ницерголином, отмечались хорошая переносимость препарата и значимое положительное воздействие на когнитивное функционирование, которое оценивалось по шкале ADAS-Cog.

В 2001 г. Cochrane Collaboration был проведен метаанализ 11 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, который позволил оценить эффективность влияния терапии ницерголином (сермион, «Пфайзер») на состояние пациентов с сосудистой деменцией и мягкой и умеренной БА. Было установлено положительное влияние ницерголина как на когнитивные функции, так и на поведенческие симптомы у пациентов с деменцией, что подтверждалось улучшением показателей по шкале CGI. Терапевтическая эффективность ницерголина была отмечена [40] в течение первых 2 мес терапии и сохранялась при последующем наблюдении пациентов через 6 и 12 мес [40].

Таким образом, терапия БА должна быть длительной при оптимальных терапевтических дозах с соблюдением предписанного режима лечения. Для уменьшения нежелательных явлений и повышения приверженности терапии целесообразно использование новых форм препаратов и модифицированных схем приема. Эффективность терапии БА может быть повышена за счет комбинированной или сочетанной терапии. Для повышения комплаентности необходимо просвещать семью больного об эффективности лечения БА и целях долговременной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1991;240:218-222.
   doi: 10.1007/bf02189530.
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366:2112-2117.
   doi: 10.1016/s0140-6736(05)67889-0.
3. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Published by Alzheimer's Disease International (ADI), London. 2015;82. phttp://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf.
4. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения. *Вестник Рос АМН.* 2002;9:15-20.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology.* 1984;146:939-944.
   doi: 10.1212/wnl.34.7.939.
6. Reisberg B, Ferris SH, Kluger A, Franssen E, Wegiel J, de Leon MJ. Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(1):18-31.
   doi: 10.1017/S1041610207006394.
7. Davies P, Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet.* 1976;2:1403-1404.
   doi: 10.1016/s0140-6736(76)91936-x.
8. Forette F, Boller F. *Drug development in Alzheimer's Disease.* In: Gauthier S. (ed). London: Martin Dunitz. 1988;1-15.
   doi: 10.1017/S0714980800011041.
9. Delrieu J, Piau A, Caillaud C et al. Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease. Role of pharmacotherapy. *CNS Drugs.* 2011;25:213-226.
   doi: 10.2165/11539810-000000000-00000.
10. *Руководство по гериатрической психиатрии.* Под ред. Гавриловой С.И. М.: Издательство Пульс; 2014.
11. Di Stefano A, Iannitelli A, Laserra S, Sozio P. Drug delivery strategies for Alzheimer's disease treatment. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8:581-603.
   doi: 10.1517/17425247.2011.561311.
12. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomised controlled trial. *BMJ.* 1999;318:633-638.
   doi: 10.1136/bmj.318.7184.63.
13. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-Week Study of the Efficacy of Rivastigmine in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease. *European Neurology.* 2000;44(4):236-241.
   doi: 10.1159/000008243.
14. Schneider LS, Anand R, Farlow MR. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol.* 1998;1(suppl 1):26-34.
   doi: 10.1159/000255578.

15. Feldman HH, Lane R. Rivastigmine: A placebo-controlled trial of BID and TID regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1056-1063.

    doi: 10.1136/jnnp.2006.099424.

16. Emre M, Bernabei R, Blesa R, Bullock R, Cunha L, Daniëls H, Dziadulewicz E, Förstl H, Frölich L, Gabryelewicz T, Levin O, Lindesay J, Martínez-Lage P, Monsch A, Tsolaki M, van Laar T. Drug profile: transdermal rivastigmine patch in the treatment of Alzheimer disease. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(4):246-253.

    doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00141.x.

17. Winblad B, Cummings J, Andreasen N et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease—rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:456-467.

    doi: 10.1002/gps.1788.

18. Maelicke A. Allosteric modulation of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder's*. 2000;11(suppl):11-18.

    doi: 10.1159/000051227.

19. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:120-132.

    doi: 10.1159/000086613.

20. Hing JP, Piotrovsky V, Kimko H, Brashear HR, Zhao Q. Pharmacokinetic simulation for switching from galantamine immediate-release to extended-release formulation. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:483-488.

    doi: 10.1185/030079905X38213.

21. Robinson DM, Plosker GL. Galantamine extended release. *CNS Drugs*. 2006;20:673-681.

    doi: 10.2165/00023210-200620080-00006.

22. Hager K, Baseman AS, Nye JS, Brasher HR, Han JH, Sano M, Davis B, Richards HM. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:391-401.

    doi: 10.2147/ndt.s57909.

23. Rockwood K, Graham J, Fay S. Goal setting and attainment in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002;73:500-507.

    doi: 10.1136/jnnp.73.5.500.

24. Mohs RC, Doody RS, Morris JC et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*. 2001;57:481-488.

    doi: 10.1212/WNL.57.3.481.

25. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58:427-433.

    doi: 10.1001/archneur.58.3.427.

26. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*. 1998;50:136.

    doi: 10.1212/WNL.50.1.136.

27. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs new England healthcare system. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1997-2003.

    doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02488.x.

28. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steinberg M, Tschanz JA, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:1043-1053.

    doi: 10.1002/gps.448.

29. Scarmeas N, Brandt J, Blacker D, Albert M, Hadjigeorgiou G, Dubois B, Devanand D, Honig L, Stern Y. Disruptive behavioras a predictor in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1755-1761.

    doi: 10.1001/archneur.64.12.1755.

30. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in Alzheimer's Disease. *Neurology*. 2000;54:2269-2276.

    doi: 10.1212/WNL.54.12.2269.

31. Колыхалов И.В., Рассадина Г.А. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении поведенческих и психотических расстройств у больных деменцией в условиях стационара. *Психиатрия*. 2009;1:51-56.

32. Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(3):258-262.

    doi: 10.1002/gps.1752.

33. Schulz JB, Rainer M, Klünemann HH, Kurz A, Wolf S, Sternberg K, Tennigkeit F. Sustained effects of once-daily memantine treatment on cognition and functional communication skills in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 16-week open-label trial. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(3):463-475.

    doi: 10.1016/j.jalz.2009.04.265.

34. Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б. Сравнительное клиническое исследование безопасности и переносимости одноразового приема препарата акатинол мемантин в сравнении с двухразовым приемом у пациентов с умеренно выраженной и умеренно-тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:1:35-39.

35. Rockenstein E, Mallory M, Mante M, Sagara Y. Effects of Cerebrolysin in Human APP Transgenic Animal Models of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21(supl 1):168.

    doi: 10.1016/S0197-4580(00)82095-3.

36. Ruther E, Ritter R, Apecechea M, Freytag S, Windisch M. Efficacy of the Peptidergic Nootropic Drug Cerebrolysin in Patients with senile dementia of the Alzheimer Type. *Pharmacopsychiatry*. 1994;27:1:32-40.

    doi: 10.1055/s-2007-1014271.

37. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Герасимов Н.П., Жариков Г.А. Влияния церебролизина на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии у больных с болезнью Альцгеймера. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1998;8(3):58-67.

38. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533-552.

    doi: 10.2165/00044011-200828090-00001.

39. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:CD003159.

    doi: 10.1002/14651858.CD003159.

40. Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, Battaglia A. Nicergoline in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a European multicentre trial. *Clin Drug Invest*. 2001;21(9):621-632.

    doi: 10.2165/00044011-200121090-00004.