

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

И.В. Колыхалов

ФГБУ "Научный центр психического здоровья" РАМН, Москва

Основным направлением в лечении болезни Альцгеймера (БА) является заместительная терапия, направленная на преодоление нейротрансмиссерного дефицита в различных нейрональных системах. Дефицит ацетилхолина лежит в основе когнитивной недостаточности и последующего формирования тотальной деменции. Для преодоления холинергической недостаточности используются главным образом ингибиторы ацетилхолинэстеразы – ривастигмин, донепезил и галантамин, эффективность и безопасность которых для больных БА убедительно показаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях. При БА существенно снижено и число глутаматных рецепторов в области гиппокампа, причем степень снижения коррелирует с тяжестью деменции. Основным препаратом глутаматергической стратегии терапии БА является мемантин, способный вызывать нейропротективный и позитивный симптоматические эффекты на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, деменция, лечение, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ривастигмин, донепезил, галантамин, мемантин

The main direction in the treatment of Alzheimer's disease (AD) is a replacement therapy aimed at overcoming neurotransmitter deficiency in different neuronal systems. Deficiency of acetylcholine is the basis of cognitive impairment and the subsequent development of total dementia. For the overcoming of cholinergic deficiency acetylcholinesterase inhibitors, such as rivastigmine, donepezil and galantamine, are widely used; their efficacy and safety in patients with AD were convincingly demonstrated in numerous domestic and foreign clinical trials. The number of glutamate receptors in the hippocampus is significantly reduced in AD, and the degree of reduction correlates with the severity of dementia. The basic glutamatergic strategy for the treatment of AD includes memantine, which has neuroprotective and positive symptomatic effects on the level of preserved glutamatergic synapses.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, treatment, acetylcholinesterase inhibitors, rivastigmine, donepezil, galantamine, memantine

**Б**ольная Альцгеймера (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых заболеваний позднего возраста. Хотя это заболевание известно уже более 100 лет, реальные шаги к изучению его нейробиологических основ и поиску методов терапии стали активно предприниматься в мире только в последней четверти прошлого века. Сегодня в экономически развитых странах исследования в области БА стали одним из приоритетных направлений в развитии медицинской науки и здравоохранения.

В 2012 г., по данным Альцгеймеровской ассоциации в США, зафиксированы 5,4 млн пациентов с БА; ожидается, что к 2050 г. этот показатель приблизится к 16 млн [1]. Эпидемиологическое популяционное исследование, проведенное сотрудниками отдела по изучению болезни Альцгеймера НЦПЗ РАМН, показало, что 4,5% населения Москвы в возрасте 60 лет и старше страдают БА [2].

В соответствии с диагностическими рекомендациями, разработанными

ми международными экспертными группами, в т. ч. NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [3], 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 присутствием признаков по крайней мере одного из следующих когнитивных нарушений:
  - афазии (нарушение речевой функции);
  - апраксии (нарушение способности к выполнению двигательной активности, несмотря на ненарушенные моторные функции);
  - агнозии (невозможность распознавать или идентифицировать объек-

ты, несмотря на сохранное сенсорное восприятие);

- нарушений собственно интеллектуальной деятельности, т. е. планирования и программирования деятельности, абстрагирования, установления причинно-следственных связей и др.
3. Нарушения как памяти, так и когнитивных функций должны быть выражены в такой степени, чтобы снижалась социальная или профессиональная адаптация больного.
  4. Течение характеризуется постепенным малозаметным началом и неуклонным прогрессирующим нарушением когнитивных функций.
  5. Отсутствуют данные клинических или специальных параклинических исследований, которые могли бы указать на то, что расстройства памяти и когнитивных функций обусловлены каким-либо другим заболеванием или повреждением центральной нервной системы (например, церебрально-сосудистым заболеванием, болезнью Паркинсона или Пика, хореей Гентингтона,

субдуральной гематомой, гидроцефалией и др.), системным заболеванием, о котором известно, что оно может вызывать синдром деменции (например, гипотиреоз, недостаточность витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты, гиперкальциемия, нейросифилис, ВИЧ-инфекция, тяжелая органная недостаточность и др.) или состоянием интоксикации (в т. ч. 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 две ее формы: БА с ранним началом, т. е. до 65 лет (синонимы: тип 2 БА, пресенильная деменция альцгеймеровского типа); БА с поздним началом, т. е. после 65 лет (синонимы: тип 1 БА, сенильная деменция альцгеймеровского типа). Кроме того, предусмотрено выделение атипичной БА или деменции смешанного типа, т. е. сочетания проявлений, характерных для БА и сосудистой деменции.

В течении болезни традиционно выделяют три основные стадии: мягкой, умеренной и тяжелой деменции. 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. При пресенильной БА нарушения высших

корковых функций (речи, праксиса, оптико-пространственной деятельности) уже на этапе “мягкой” деменции достигают отчетливой выраженности. Сенильная БА в отличие от пресенильного типа заболевания дебютирует исключительно амнестическими расстройствами. Последние чаще всего сочетаются с личностными изменениями по типу т. н. трансиндивидуальной (сенильной) перестройки структуры личности или по психопатическому типу в виде заострения характерологических особенностей пациента.

На стадии умеренно выраженной 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 дистгнозии. 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 справиться 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. Для больных сенильным типом БА характерна амнестическая дезориентировка с феноменом “сдвига ситуации в прошлое”, т. е. с патологическим оживлением воспоминаний о далеком прошлом и ложными узнаваниями окружающих, которых больные принимают за лиц из своего прошлого.

На стадии тяжелой деменции состояние больных (вне зависимости от типа заболевания) 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. Но при сенильной БА даже на этапе исходного состояния нет грубых неврологических расстройств (хватательные и оральные автоматизмы, амиостатические синдромы или гиперкинезы), характерных для конечного этапа пресенильной БА. У больных тяжелой сенильной деменцией конечный этап обычно формируется вслед за присоединением какой-либо соматической патологии, чаще всего пневмонии: на этом фоне быстро развиваются кахексия, тяжелые дистрофические нарушения, эмбриональная поза.

В последнее десятилетие 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 уровнях 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.

Основные направления в разработке фармакологических методов лечения БА связаны с попытками коррекции холинергического дефицита. Дефицит нейромедиатора ацетилхолина (АХ) лежит в основе когнитивной недостаточности и последующего формирования тотальной деменции. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции. В настоящее время для преодоления холинергической недостаточности используются главным образом ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Представителями нового поколения ингибиторов АХЭ являются ривастигмин, донепезил и галантамин. Терапевтические эффекты этих препаратов, так же как и безопасность их

применения больными БА на стадии мягкой и умеренной деменций, были убедительно показаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях. Можно отметить дозозависимость их действия, а также наибольшую эффективность для пациентов с относительно более сохранными высшими психическими функциями. Рекомендуемая минимальная продолжительность лечения — 6 месяцев.

Ривастигмин является центральным избирательным псевдообратимым (медленнообратимым) 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.

Уже в первых клинических исследованиях ривастигмина были отмечены его положительные эффекты и хорошая переносимость. В большом многоцентровом исследовании, включившем 696 больных мягкой и умеренной БА и длившемся 26 недель, установлены достоверные положительные дозозависимые эффекты препарата (6–12 мг/сут) в отношении когнитивных функций и общего функционирования [4]. Исследование G. Grossberg и соавт. [5] показало, что влияние ривастигмина на когнитивные функции остается клинически значимым по крайней мере на протяжении двух лет непрерывного приема препарата. Анализ обобщенных данных (по группе из 2010 больных) показал значительно меньшее ухудшение когнитивных функций у больных, леченных в течение 2 лет ривастигином, по сравнению с больными, получавшими плацебо. Различия к концу исследования составили 4–5 баллов по шкале ADAS-cog. (Alzheimer's disease assessment scale). Сходные данные были получены по шкале глобальной клинической оценки.

При применении ривастигмина отмечено улучшение выполнения таких повседневных действий, как покупка продуктов и приготовление пищи, своевременный прием лекарств,

пользование телефоном, бытовой техникой, сохранение прежних увлечений (хобби) и пр. [6, 7]. Кроме того, S.G. Potkin и соавт. [8] удалось показать, что ривастигмин может улучшать повседневное функционирование больных на любой стадии заболевания, но наибольший эффект в этом отношении отмечается на его умеренной стадии.

Донепезил — производное пиперидина — является высокоспецифичным обратимым ингибитором центральной АХЭ. Препарат обладает высокой биодоступностью (100 %). Эффективность донепезила была подтверждена и в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании более чем 900 больных мягкой и умеренной БА, проводившемся на протяжении 24 недель [9]. Применение препарата достоверно улучшало когнитивные функции больных. За время лечения состояние большинства (80 %) пациентов, получавших донепезил, улучшилось или осталось на исходном уровне. Аналогичный терапевтический эффект имел место только у 30 % больных контрольной группы, получавших плацебо.

Показана более высокая эффективность дозировки 10 мг/сут препарата по сравнению с 5 мг/сут. Исследователи отметили, что положительный эффект препарата по сравнению с плацебо сохранялся в течение 6 недель после завершения приема донепезила.

К. Rockwood и соавт. [10], выполнившим многоцентровое 52-недельное открытое исследование больных мягкой-умеренной стадией 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 % всех больных), функциональные возможности пациентов (68 %), поведенческие нарушения (57 %), социальное взаимодействие (52 %) и досуг (20 %). Лица, ухаживающие за больными, оценивали функциональную активность (86 %), познавательные функции (83 %), досуг (76 %), поведение (57 %) и соци-

альное взаимодействие (49 %) как терапевтические мишени.

Изучение эффективности и безопасности применения донепезила в лечении БА проводилось и в России [11]. На основании полученных данных авторы пришли к заключению о том, что донепезил является безопасным и эффективным средством лечения БА на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции. Клиническая эффективность 3-месячного курса лечения донепезилом установлена с помощью когнитивных шкал MMSE (Mini-Mental State Examination) и ADAS-cog., а также на основании общего клинического впечатления об эффекте терапии лица, ухаживающего за больным. Полученные данные хорошо согласуются с международным опытом применения донепезила для лечения больных БА.

Галантамин — холиномиметический препарат, обладающий уникальным для ингибиторов АХЭ двойным механизмом действия. Он усиливает эффекты АХ не только посредством обратимого ингибирования АХЭ, но и за счет модулирования никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [12].

В выполненных к настоящему времени рандомизированных исследованиях эффективность и безопасность длительной (6 месяцев) курсовой терапии галантамином изучались в группах больных БА с мягкой и умеренной тяжестью деменции. Эти исследования были выполнены в Европе, Канаде, Австралии и Южной Африке, а также в США [13, 14–16]. Во всех упомянутых исследованиях галантамин обнаруживал достоверное преимущество в улучшении когнитивных функций по шкале ADAS-cog. по сравнению с плацебо. После 6 месяцев лечения галантамином когнитивные функции улучшались на 3–4 пункта по сравнению с группой плацебо [13]. Кроме того, были установлены достоверные различия между действием галантамина и плацебо в поддержании повседневного функционирования больных на исходном уровне в течение всего периода лечения [17]. Важно, что лечебный эффект галантамина сопровождался достоверным уменьшением нагрузки на лиц, осуществляющих

уход за больными. Среднее ежедневное время, которое затрачивалось на такой уход, уменьшалось за 6 месяцев исследования на 15–38 минут, хотя в группе больных, получавших плацебо, оно увеличилось до 23 минут [18].

Клиническая эффективность и безопасность применения галантамина при БА на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции изучали и в России в рамках открытого клинического исследования, проведенного в отделе по изучению БА и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН [19]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отчетливом терапевтическом эффекте 4-месячной курсовой терапии галантамином в дозе 16–24 мг/сут больных мягкой/умеренной БА, что находит свое подтверждение в общей клинической оценке ее эффективности: позитивный эффект терапии установлен для 88,2 % больных, в т. ч. выраженное улучшение – в 47 % случаев. Терапевтическая эффективность галантамина подтверждалась достоверным улучшением когнитивного и повседневного функционирования пациентов, причем указанные достоверные терапевтические эффекты достигались уже к окончанию 2-го месяца терапии и не зависели от исходной тяжести деменции.

Особый интерес представляют исследования влияния ингибиторов АХЭ на поведенческие и психотические расстройства у больных БА, т. к. поведенческие и психотические расстройства, сопровождающие развитие деменции на разных этапах ее формирования, имеют место более чем у 80 % пациентов с БА [20]. Выделяют следующие группы поведенческих и психопатологических расстройств, встречающихся при БА: психотические (бредовые, галлюцинаторные и галлюцинаторно-бредовые), депрессивные симптомы, а также собственно поведенческие нарушения (агрессия, блуждание, двигательное беспокойство, насильственные крики, неуместное сексуальное поведение и т. д.).

Применение больными 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 многочисленных исследований ингибиторов АХЭ, в частности галантамина, свидетельствуют о том, что применение этих препаратов на стадии мягкой/умеренной деменции не только позволяет уменьшить тяжесть когнитивных расстройств и функционального дефицита в повседневных видах деятельности, но и оказывается достоверно эффективным по отношению к ряду поведенческих и психотических симптомов, таких как тревога, апатия, расторможенность, что подтверждается достоверной редукцией общего показателя Нейропсихиатрического опросника (NPI – Neuropsychiatris Inventory), оценивающего выраженность различных поведенческих и психопатологических симптомов деменции, а также уменьшением нагрузки на лиц, ухаживающих за больными [21, 22].

В 24-недельном открытом исследовании оценили влияние донепезила на поведенческие и психиатрические симптомы деменции у госпитализированных пациентов с БА [23]. Причиной их госпитализации послужило наличие бреда, галлюцинаций, апатии или агрессивного поведения. К окончанию курса терапии было обнаружено достоверное улучшение по следующим показателям шкалы NPI: бред, раздражительность и расторможенность.

При изучении эффективности другого ингибитора АХЭ, ривастигмина, для пациентов с БА, находившихся в интернате с сестринским уходом, тяжесть поведенческих и психотических симптомов уменьшилась у 58 % больных [24]. Аналогичные результаты были получены в двух 26-недельных исследованиях ривастигмина. В первом – улучшение поведенческих функций отмечено более чем у 53 % больных по всем пунктам шкалы NPI [25]. Во втором исследовании средняя оценка по шкале NPI достоверно снизилась на 3,25 балла [26]. По

мнению исследователей, применение ривастигмина не только редуцирует поведенческие нарушения у больных, но и позволяет стабилизировать когнитивные функции даже у лиц с далеко зашедшей деменцией.

В отделе НЦПЗ РАМН по изучению БА и ассоциированных с ней расстройств было проведено сравнительное исследование клинической эффективности холинергической терапии (на моделях ривастигмина и ипидокрина) для лечения психотических и поведенческих расстройств у больных БА [27]. Результаты исследования показали, что присоединение ингибиторов АХЭ, особенно ривастигмина, к стандартной методике лечения больных БА и психотическими расстройствами оказывает более 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. Этот терапевтический эффект в наибольшей мере наблюдается у пациентов, получавших ривастигмин. Применение только антипсихотической терапии, напротив, негативно влияет на когнитивные функции больных БА и тем самым приводит 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 центральной нервной системе (ЦНС) значительно расширились. Установлено, что глутамат как нейротрансмиттер играет существенную роль во многих физиологических функциях 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 (N-метил-D-аспартат)-рецепторов и агониста AMPA (амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат) глутаматных рецепторов. Установлены хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных эффектов. Желательно проведение 6-месячного курса лечения, а при умеренно-тяжелой и тяжелой деменции — более длительное (1 год и более) применение препарата.

J. Ricke и A. Glazer [29] проанализировали оценку общепрактикующими врачами результатов применения мемантина в амбулаторных условиях (1420 пациентами с деменцией). Общая врачебная оценка эффективности как “хорошая” и “очень хорошая” была дана 70 % пациентов. При этом улучшение, достигнутое после 3-месячного курса терапии по различным параметрам оценки (память, концентрация,

сон, настроение, моторика), сохранялось в течение длительного периода (более года) наблюдения.

Изучение эффективности и безопасности препарата мемантин при лечении БА на стадии умеренной и тяжелой деменции было проведено в отделе НЦПЗ РАМН по изучению БА и ассоциированных с ней расстройств [30, 31]. Было установлено несомненное положительное действие мемантина в дозе 20 мг/сут на память и другие интеллектуальные функции, а также на коррекцию моторных и эмоциональных нарушений. Кроме того, отмечены повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности, а также уменьшение выраженности ряда поведенческих и психотических симптомов деменции (ажитации и агрессии, раздражительности и неустойчивости настроения, аберрантного моторного поведения).

Полученные нами данные подтверждаются и результатами исследования, выполненного S. Gauthier

и соавт. [32], в котором проанализировано влияние мемантина на поведенческие расстройства по базам данных двух клинических исследований. Анализ показал, что при монотерапии мемантином, а также при комбинированной терапии мемантином и донепезилом у больных БА отмечается позитивный эффект в отношении не только когнитивных расстройств, но и поведенческих нарушений, причем наиболее выраженный эффект был отмечен в отношении возбуждения/агрессии. Влияние мемантина на возбуждение/агрессию проявлялось в виде либо уменьшения симптомов в начале лечения, либо задержки появления этих симптомов у пациентов без таковых до начала терапии. Этот эффект мемантина является уникальным по сравнению с препаратами других классов, применяемыми в лечении поведенческих симптомов, сопутствующих деменции, и оправдывает все более широкое применение этого препарата в качестве монотерапии или в сочетании с ингибиторами холинэстеразы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alzheimer's Association, *Alzheimer's Disease Facts and Figures*, *Alzheimer's & Dementia* 2012;8(Issue 2):67.
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения // *Вестник Рос. АМН* 2002;9:15–20.
3. 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: 939–44.
4. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J for the ENA-713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:55–65.
5. Grossberg G, Irwin P, Spiegel R, et al. Rivastigmine in Alzheimer's disease: efficacy over two years compared with historical controls. Poster presented at 10th Congress of the International Psychogeriatric Association (IPA). Nice, France, 9–14 September, 2001.
6. Гаврилова С.И. Психические расстройства при первичных дегенеративных (атро-фических) процессах головного мозга. Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. М., 1999. С. 57–117.
7. Кольхалов И.В., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б. и др. Клиническая эффективность экселона при болезни Альцгеймера. В кн.: *Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии*. Материалы II Российской конференции / Под редакцией С.И. Гавриловой. М., 1999. С. 90–7.
8. Potkin SG, Anand R, Hartman R, Veach J. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:713–20.
9. Rogers SL, Friedhoff LT and Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;7:293–303.
10. Rockwood K, Graham J, Fay S. Goal setting and attainment in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:500–7.
11. Жариков Г.А., Калын Я.Б., Кольхалов И.В., Михайлова Н.М., Гаврилова С.И. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера. В кн. *Болезнь Альцгеймера и старение*. Материалы III Российской конференции / Под ред. С.И. Гавриловой. М., 2003. С. 76–87.
12. Maelicke A. Allosteric modulation of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2000;11:11–8.
13. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Library*, issue 2. Oxford, 2001.
14. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in Alzheimer's Disease. *Neurology* 2000;54:2269–76.
15. Wessel T, Gaens E. The long-term cognitive benefits of galantamine treatment in patients with Alzheimer's disease (poster). 125th Annu Meet Am Neurol Assoc, Boston, October 2000.
16. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1445–49.
17. Davis KL, Mohs RC, Marin D, et al. Cholinergic

- markers in elderly patients with early signs of Alzheimer's disease. *JAMA* 1999;281:1401–406.
18. Feldman H, Sauter A, Donald A, et al. The Disability Assessment for Dementia scale: A 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15:89–95.
  19. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Кольхалов И.В. и др. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера // *Психиатрия* 2005. № 2. С. 39–47.
  20. Hope T, Keene J, Fairburn CG, et al. Natural history of behavioral changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Br J Psychiatry* 1999;174:39–44.
  21. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269–76.
  22. Monsch AU, Heiter-Reiffenstuhl I, Braendle D. Galantamine reduces behavioural and psychological disturbances and related caregiver burden in Alzheimer's disease patients. Poster at the 6th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Vienna. 2002.
  23. Barak Y, Bodner E, Zemishlani H, et al. Donepezil for the treatment of behavioral disturbances in Alzheimer's disease: a 6-month open trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2001;33:237–41.
  24. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(2):131–45.
  25. Bullock R, Moulias R, Steinwachs KC, et al. Effects of rivastigmine on behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2001;13(2):242.
  26. Cummings JL, Anand R, Koumaras B, et al. Rivastigmine provides behavioral benefits to Alzheimer's disease patients residing in a nursing home: findings from a 26 week trial. *Neurology* 2000;54(3):468–69.
  27. Кольхалов 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. С. 51–6.
  28. Ruther E, Glaser A, Bleich S, et al. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:103–8.
  29. Ricke J, Glaser A. Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Memantine bei Patienten mit dementiellem Syndrom. *Med Welt* 1996;47:251–54.
  30. 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 пре-парата акатинол мемантин // *Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова* 2005. № 2. С. 72–6.
  31. Кольхалов И.В., Гаврилова С.И., Калын Я.Б. и др. 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 невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова* 2012. № 1. С. 35–9.
  32. Gauthier S, Wirth Y, Mobius HJ. Effects of Memantine in Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease Patients: An Analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) Data of Two Randomized, Controlled Studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:1–6.

Информация об авторе:

**Кольхалов И.В.** — ведущий научный сотрудник отдела гериатрической психиатрии  
 ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН.  
 E-mail: ikolykhalov@yandex.ru