



Современные подходы к патогенетической терапии болезни Альцгеймера

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 главным образом используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) – ривастигмин, донепезил и галантамин, эффективность и безопасность которых для больных БА убедительно показаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях. При БА также уменьшено 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 положительный симптоматические эффекты на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов.

Больная Альцгеймера принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых патологий пожилого 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.

По данным Альцгеймеровской ассоциации в США, в 2012 г. 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 международными экспертными группами, в том числе Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS), Ассоциации болезни Альцгеймера (ADRDA), а также с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), прижизненный диагноз БА основан на следующих обязательных признаках [3].

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 объекты, несмотря на сохранное сенсорное восприятие);
 - нарушений собственно интеллектуальной деятельности, то есть 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 ЦНС (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 В₁₂ 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 две ее формы: БА с ранним началом, то есть в возрасте до 65 лет (синонимы: БА 2-го типа, пресенильная деменция альцгеймеровского типа) и БА с поздним началом, то есть после 65 лет (синонимы: БА 1-го типа, сенильная деменция альцгеймеровского типа). Кроме того, предусмотрено выделение атипичной БА или деменции смешанного типа, то есть 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 так называемой 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, то есть 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 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», то есть 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 пациенты 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. Однако 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 нейротрансмисмитерного 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. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции. Для ингибиторов АХЭ ривастигмина, донепезила и галантамина, применяемых для преодоления холинергической недостаточности, характерна дозозависимость их действия, а также высокая

эффективность у пациентов с относительно более сохранными высшими психическими функциями. Рекомендуемая минимальная продолжительность лечения – 6 месяцев.

Ривастигмин является центрально избирательным псевдообратимым (медленнообратимым) ингибитором холинэстеразы карбаматного типа, обладающим двойным действием. Ривастигмин ингибирует как АХЭ, так и бутирилхолинэстеразу (БХЭ) и обладает тропностью к клеткам гиппокампа и коры больших полушарий, то есть 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, включавшем 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 Grossberg et al. показало, что влияние ривастигмина на когнитивные функции остается клинически значимым, по крайней мере, на протяжении двух лет непрерывного приема препарата [5]. Анализ обобщенных данных (в группе из 2010 больных) показал значительно меньшее ухудшение когнитивных функций у пациентов, леченных в течение 2 лет ривастигмином, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Различия к концу исследования составили 4-5 баллов по шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog). 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 медикаментов, пользование телефоном, бытовой техникой, сохранение прежних увлечений (хобби) и пр. [6, 7]. Кроме того, Potkin et al. продемонстрировали, что ривастигмин может улучшать повседневное функционирование больных на любой стадии заболевания, но наибольший эффект в этом отношении отмечается на умеренной [8].

Донепезил – производное пиперидина – является высокоспецифичным обратимым ингибитором центральной АХЭ. Препарат обладает высокой биодоступностью (100%). Эффективность донепезила была подтверждена также в многоцентровом двойном слепом контролируемом плацебо исследовании при участии более чем 900 пациентов с мягкой и умеренной БА, проводившемся на протяжении 24 недель [9]. Применение препарата достоверно улучшало когнитивные функции больных. За время лечения состояние большинства (80%) пациентов, которые использовали 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 донепезила по сравнению с 5 мг/сут.

Исследователи отметили, что положительный эффект препарата по сравнению с плацебо сохранялся в течение 6 недель после завершения приема.

Rockwood et al., 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 [10]. Согласно полученным данным, 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 социальное 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, что донепезил является безопасным и эффективным средством лечения БА на стадии мягкой и умеренно выраженной деменций. Клиническая эффективность 3-месячного курса лечения донепезилом установлена с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) 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 ацетилхолина 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 когортах больных БА с мягкой и умеренной тяжестью деменции. Эти исследования были проведены в Европе, Канаде, Австралии и Южной Африке, а также в США [13, 14-16]. Во всех упомянутых испытаниях при приеме галантамина обнаруживали достоверное его 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].

Клиническую 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]. Полученные результаты свидетельствовали об отчетливом терапевтическом эффекте 4-месячной курсовой терапии галантамином в дозе 16-24 мг/сут больных мягкой/умеренной тяжестью деменции, обусловленной БА, что находит свое подтверждение в общей клинической оценке ее эффективности. Так, положительный эффект терапии установлен для 88,2% больных, выраженное улучшение отмечалось 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, поскольку поведенческие и психотические нарушения, 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 положительно 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 их приема.

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 редуциацией общего показателя нейропсихиатрического опросника (NPI), оценивающего выраженность различных поведенческих и психопатологических симптомов деменции, а также уменьшением нагрузки на лиц, ухаживающих за больными [21, 22].

В 24-недельном открытом исследовании оценивали 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 испытаниях ривастигмина. В первом исследовании улучшение поведенческих функций отмечено более чем у 53% пациентов по всем пунктам шкалы NPI [25]. Во втором 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 тяжелой 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 показали, что присоединение ингибиторов АХЭ, особенно ривастигмина, к стандартной методике лечения больных БА и психотическими расстройствами оказывает более положительное 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. Благодаря достижениям молекулярной биологии представления о функционировании глутаматергической системы в 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 N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов и агониста аминокислоты 3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионата (AMPA) 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.

Ricke и Glazer проанализировали оценку общепрактикующими врачами результатов применения мемантина в амбулаторных условиях у 1420 пациентов с деменцией [29]. Общая врачебная оценка эффективности как «хорошая» и «очень хорошая» была дана в 70% случаев. 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 данные подтверждаются также результатами исследования, выполненного Gauthier et al., в котором проанализировано влияние мемантина на поведенческие расстройства по базам данных двух клинических исследований [32]. Анализ показал, что при монотерапии мемантином, а также при применении комбинации мемантина и донепезила у больных БА отмечался положительный эффект в отношении не только когнитивных, но и поведенческих нарушений, причем наиболее выраженный – в отношении возбуждения/агрессии. Влияние мемантина на возбуждение/агрессию проявлялось в виде уменьшения симптомов в начале лечения либо задержки их появления у пациентов без таковых до начала терапии.

Этот эффект мемантина является уникальным по сравнению с лекарственными средствами других классов, которые применяются в лечении поведенческих симптомов, сопутствующих деменции, и оправдывает все более широкое использование 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. – С. 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 auspice of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease // Neurology. – 1984. – 146. – P. 939-944.

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. – P. 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 (атрофических) процессах головного мозга. Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. – М., 1999. – С. 57-117.

7. Колыхалов 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. 90-97.

8. Potkin S.G., 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. – P. 713-720.

9. Rogers S.L., Friedhoff L.T. 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. – P. 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. – P. 500-507.

11. Жариков Г.А., Калын Я.Б., Колыхалов 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. – P. 11-18.

13. Olin J., Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review) // Cochrane Library, issue 2. – Oxford, 2001.

14. Tariot P.N., Solomon P.R., Morris J.C. et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in Alzheimer's Disease // Neurology. – 2000. – 54. – P. 2269-2276.

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 G.K., Liliensfeld S., Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A multicenter randomized controlled trial // BMJ. – 2000. – 321. – P. 1445-1449.

17. Davis K.L., Mohs R.C., Marin D. et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer's disease // JAMA. – 1999. – 281. – P. 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. – P. 89-95.

19. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Новые возможности холинэргической терапии болезни Альцгеймера // Психиатрия. – 2005. – № 2. – С. 39-47.

20. Hope T., Keene J., Fairburn C.G. et al. Natural history of behavioral changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A longitudinal study // Br J Psychiatry. – 1999. – 174. – P. 39-44.

21. Tariot P.N., Solomon P.R., Morris J.C. et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD // Neurology. – 2000. – 54. – P. 2269-2276.

22. Monsch A.U., Heiter-Reiffenstahl 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. – P. 237-241.

Полный список литературы, включающий 32 пункта, находится в редакции.

Фарматека. – 2012. – С. 16-22.

Ⓜ