

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ДОНЕПЕЗИЛУ Й МЕМАНТИНУ ПРИ ДЕМЕНЦІЇ: ДОКАЗОВА БАЗА ТА МІСЦЕ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Деменція — це синдром, що характеризується прогресуючим зниженням когнітивних функцій, зокрема пам'яті, мислення, орієнтації, здатності до навчання та інших когнітивних здібностей, яке перевищує очікувані вікові зміни та призводить до порушення повсякденної активності й незалежності пацієнта. Це не лише суттєво впливає на якість життя людини, а й зумовлює зростання потреби у сторонньому догляді та значне соціально-економічне навантаження.

Старіння населення спричиняє подальше зростання тягаря деменції. За наявними даними, кількість осіб із хворобою Альцгеймера (ХА) та іншими деменціями у світі з 1990 по 2021 рр. збільшилася майже втричі (GBD, 2021). До 2050 р. прогнозується підвищення стандартизованої за віком поширеності на 50,1 % (до ~ 191 млн випадків), а число смертей, пов'язаних із деменцією, може сягнути 6,8 млн на рік (Liu et al., 2026).

Основними принципами ведення осіб із деменцією є корекція потенційно модифікованих факторів ризику, застосування немедикаментозних заходів, спрямованих на підтримання когнітивної та функціональної активності, а також медикаментозне лікування когнітивних, поведінкових і психологічних проявів деменції. Важливою метою фармакотерапії є не лише вплив на когнітивні симптоми, а й максимально тривале збереження функціональної автономності.

Деменція є синдромом, зумовленим різними захворюваннями головного мозку, тому вибір фармакотерапії залежить від етіології, стадії та клінічних проявів. Найчастішою причиною залишається ХА; значну частку становлять судинна деменція та деменція із тільцями Леві (ДТЛ). Поширеними є також змішані форми, насамперед поєднання ХА із судинним компонентом. Окремих терапевтичних підходів потребують пацієнти із деменцією при хворобі Паркінсона (ДХП), лобово-скроневою і рідкісними формами деменції (Клінічна настанова та Стандарт медичної допомоги «Деменція та синдром легких когнітивних порушень», МОЗ України, 2025).

Сучасна фармакотерапія: можливості та обмеження

Основа симптоматичної фармакотерапії деменції понад два десятиліття становлять інгібітори ацетилхолінестерази (іАХЕ) донепезил, ривастигмін, галантамін

та антагоніст N-метил-D-аспартатних (NMDA-)рецепторів мемантин. Їхні фармакологічні мішені — холінергічний дефіцит і глутаматергічна ексайтотоксичність — провідні патогенетичні ланки когнітивних порушень при ХА, а терапію цими препаратами визнано доведеною, закріпленою у клінічних настановах основою медикаментозного лікування осіб із деменцією.

Ефективність донепезилу як монотерапії при легкій/помірній ХА підтверджено кокрейнівським систематичним оглядом: він забезпечує статистично значуще поміrne поліпшення когнітивної здатності, повсякденного функціонування та загального клінічного враження порівняно із плацебо (Birks, Harvey, 2018). Саме тому донепезил зазначений як препарат першої лінії при легкій/помірній ХА у сучасних клінічних настановах, зокрема Наказі МОЗ України № 1663 від 03.11.2025 та Британському клінічному протоколі ведення пацієнта із деменцією (NHS Dementia Care Pathway 2025–2026); ривастигмін і галантамін мають подібний механізм дії та є альтернативою донепезилу за його непереносимості або наявності протипоказань. Мемантин, своєю чергою, має самостійну доказову базу як препарат вибору при помірній/тяжкій ХА, зокрема у разі неможливості призначення іАХЕ (Наказ МОЗ України № 1663, 2025; NHS, 2025–2026). Отже, терапія як препаратом іАХЕ, так і мемантином є окремими незалежними й рекомендованими опціями медикаментозного лікування деменції з доведеною ефективністю.

Попри появу нового класу хворобомодифікувальних препаратів — моноклональних антитіл до β -амілоїду, схвалених для ранніх стадій ХА, — іАХЕ та мемантин залишаються основою симптоматичної терапії деменції; практичне застосування нових препаратів обмежують їхня вартість, необхідність біомаркерної діагностики та клінічні ризики. Водночас ефект монотерапії може виявлятися недостатнім у міру прогресування захворювання: подальше погіршення когнітивних і функціональних показників та наростання поведінкових і психологічних симптомів деменції (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD) можуть зумовлювати перегляд стратегії, зокрема розгляд додавання мемантину до іАХЕ при помірних або тяжких проявах ХА.

Метою цього огляду є оцінювання доказів ефективності та безпеки комбінованої терапії донепезилом і мемантином, визначення її місця залежно від етіології та стадії деменції, а також критеріїв аналізу клінічної користі.

Рациональне обґрунтування комбінованої терапії донепезилом і мемантином

Когнітивні порушення при ХА пов'язані, зокрема, із холінергічним дефіцитом та глутаматергічною ексайтотоксичністю. Донепезил, інгібуючи ацетилхолінестеразу, підвищує доступність ацетилхоліну, тоді як мемантин, як неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів помірної афінності, зменшує патологічну глутаматергічну активацію зі збереженням фізіологічної нейротрансмісії. Відмінність цих фармакологічних мішеней створює патофізіологічне підґрунтя для їх комплементарного застосування.

На ранніх стадіях ХА холінергічний дефіцит є одним із ключових патогенетичних компонентів: дегенерація холінергічних нейронів базальних відділів переднього мозку корелює із прогресуванням захворювання, а зниження синтезу й вивільнення ацетилхоліну та щільності нікотинових ацетилхолінових рецепторів, зокрема підтипів $\alpha 4\beta 2$ (до 50 %) і $\alpha 7$, асоційоване із раннім когнітивним погіршенням (Chen et al., 2021). У міру прогресування ХА до помірної/тяжкої зростає роль хронічної NMDA-опосередкованої ексайтотоксичності, пов'язаної з нейродегенерацією та тяжкістю ураження (Kravitz et al., 2013). Це формує патогенетичне обґрунтування додавання мемантину до донепезилу.

Клінічний ефект комбінованої терапії доцільно оцінювати комплексно — за показниками когнітивних функцій. Для цього застосовують такі інструменти, як шкала оцінювання тяжкості ХА (ADAS-Cog), коротка шкала оцінювання психічного статусу (MMSE), шкала оцінювання когнітивних функцій за тяжкої деменції (SIB), шкала оцінювання повсякденної активності (ADL), опитувальник для оцінювання активності пацієнтів із когнітивними порушеннями та ХА (ADCS-ADL). Необхідно також брати до уваги такі BPSD, як ажитація, агресія, афективна лабільність, оцінюючи їх за допомогою нейропсихіатричного опитувальника (NPI).

Загалом ефективність донепезилу й мемантину окремо в монотерапії має сформовану доказову базу, тоді як отримані у дослідженнях докази додаткової користі їх комбінації залишаються менш однозначними та неоднорідними (Birks, Harvey, 2018). Тому комбіновану терапію доцільно розглядати з урахуванням стадії ХА, клінічної відповіді та індивідуальних потреб пацієнта.

Доказова база ефективності комбінованої терапії при деменції різного генезу

Хвороба Альцгеймера

Найбільш переконливі дані щодо комбінованої терапії отримано при ХА, насамперед у пацієнтів із помірною та тяжкою деменцією. Основу клінічного застосування донепезилу з мемантином заклало рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) P.N. Tariot et al. (2004), в якому пацієнтів на стабільному лікуванні донепезилом рандомізували для додавання мемантину або плацебо. Додаткове використання мемантину забезпечувало значуще поліпшення когнітивних, функціональних і поведінкових показників порівняно із монотерапією донепезилом.

Подальше узагальнення даних загалом підтримує перевагу комбінованого підходу. У мережевому метааналізі

даних 54 досліджень, проведених у центрах Азії, Північної Америки та Європи, комбінація донепезилу із мемантином продемонструвала кращі результати щодо когнітивного функціонування, загального клінічного враження, повсякденної активності та нейропсихіатричних симптомів; водночас її прийнятність була дещо нижчою, ніж за монотерапії мемантином (Guo et al., 2020). З урахуванням вартості комбінована терапія не завжди забезпечувала перевагу за показником якості життя, скоригованої на тривалість життя (QALY), відповідно до критеріїв Національного інституту здоров'я і клінічної досконалості Великої Британії (NICE, 2020).

Сучасні метааналізи вказують на залежність результатів від інструменту оцінювання. S. Hajhosseini et al. (2025) виявили статистично значуще поліпшення показників за шкалою SIB, але не за MMSE; висока гетерогенність досліджень потребує обережної інтерпретації. Інтегративний огляд I. Cerchiari et al. (2026) також описує перевагу комбінації над монотерапією щодо когнітивних, функціональних і поведінкових проявів, водночас величина клінічного ефекту потребує обережної інтерпретації з огляду на високу гетерогенність досліджень та обмежену кількість якісних довгострокових РКД.

Таким чином, наявні дані підтримують можливість додавання мемантину до стабільної терапії донепезилом при ХА, передусім за помірної та тяжкої стадій. Ефект слід оцінювати не лише за статистичною значущістю, а й за змінами когнітивного та функціонального стану, поведінкових симптомів і повсякденної самостійності пацієнта.

Змішана та судинна деменція

Для судинної та змішаної деменції доказова база є меншою, ніж для ХА, тому висновки щодо комбінації донепезилу й мемантину неможливо екстраполювати на всі випадки когнітивних порушень судинного генезу. Відмінності в діагностичних критеріях, тяжкості когнітивного дефіциту та супутній цереброваскулярній патології додатково ускладнюють оцінювання ефективності терапії. Канадські настанови допускають застосування іАХЕ (донепезилу, ривастигміну, галантаміну) та мемантину в окремих пацієнтів із судинною або змішаною деменцією. Результати РКД демонструють невеликі ефекти переважно щодо когнітивних результатів; рекомендація має умовний характер за високої якості доказів (Swartz et al., 2025). Аналіз даних 41 РКД за 2012–2025 рр., присвячених судинним когнітивним порушенням і судинній деменції, включав дослідження ефективності донепезилу, мемантину та галантаміну. D.K. Tran et al. (2026) наголошують на регіональній обмеженості наявних доказів і необхідності стандартизації критеріїв стадіювання, що ускладнює порівняння результатів та їх узагальнення.

Ці дані мають особливе значення при змішаній деменції, коли судинні зміни поєднуються із ХА. В огляді L.S. Goodall et al. (2026) зазначено, що когнітивні підсилювачі забезпечують помірне поліпшення когнітивних функцій при судинній деменції, особливо за наявності супутньої ХА, що може обґрунтовувати доцільність їх призначення пацієнтам зі змішаною етіологією.

На національному рівні Наказ МОЗ України № 1663 від 03.11.2025 передбачає застосування донепезилу, галантаміну або мемантину для лікування пацієнтів із когнітивними порушеннями при судинній деменції.

Отже, вибір препарату при судинній або змішаній деменції має визначатися етіологією, клінічною картиною, стадією захворювання та відповіддю на лікування.

Деменція із тільцями Леві та деменція при хворобі Паркінсона

При ДТЛ та ДХП терапевтичний підхід відрізняється від такого при ХА, що відображено в сучасних рекомендаціях. У настанові Корейської асоціації деменції (KDA, 2025) надано сильну рекомендацію щодо застосування iAXE при ДТЛ, тоді як при судинній деменції та ДХП вона є умовною. Британський клінічний протокол ведення пацієнта із деменцією (NHS Dementia Care Pathway, 2025–2026) також диференціює лікування залежно від нозології. При ДТЛ рекомендовані донепезил або ривастигмін (поза затвердженими показаннями — off-label), тоді як мемантин розглядають переважно на важкій стадії або за непереносимості iAXE. При ДХП препаратом вибору є ривастигмін, який має офіційне пероральне показання; донепезил і галантамін можуть застосовуватися off-label як препарати другої лінії, а мемантин — у разі непереносимості або протипоказань до iAXE.

Відповідно до Наказу МОЗ України № 1663 (2025), донепезил рекомендований для лікування пацієнтів із порушеннями когнітивних функцій при легкій та помірній ДТЛ. Тож на відміну від ХА, де комбінація донепезилу з мемантином має найбільш сформовану доказову базу саме при помірній і важкій стадіях, при ДТЛ та ДХП підстави для додавання мемантину є більш вибірковими й залежать від стадії хвороби, переносимості iAXE та індивідуальної клінічної ситуації.

Безпека та переносимість комбінованої терапії

Для пацієнта важливим є не лише потенційний ефект комбінованої терапії, а й можливість її тривалого та безпечного застосування. За даними РКД і метааналізів, загальний профіль безпеки комбінації донепезилу та мемантину істотно не відрізняється від такого монотерапії; найчастішими небажаними явищами є шлунково-кишкові симптоми, запаморочення та головний біль, без значущого підвищення частоти серйозних небажаних подій (Serchiari et al., 2026). Водночас при комбінованій терапії доцільно враховувати профіль безпеки кожного компонента: контролювати частоту серцевих скорочень у пацієнтів, які отримують iAXE, особливо за наявності супутньої терапії β-адреноблокаторами, а також оцінювати функцію нирок з урахуванням необхідності корекції дози мемантину при її порушенні (NHS, 2025/2026; JAPC, 2024).

Дані реальної клінічної практики та фармаконагляду доповнюють результати контрольованих досліджень, хоча не дають змоги безпосередньо встановити причинно-наслідковий зв'язок між терапією та окремими небажаними явищами. Тому в пацієнтів літнього віку з коморбідними станами доцільним є здійснення

Таблиця. Місце донепезилу, інших iAXE, мемантину та їх комбінацій в лікуванні осіб із ХА

Клінічна ситуація	Рекомендація NICE
Легка/помірна ХА	Донепезил, галантамін або ривастигмін як монотерапія (TA217, п. 1.1)
Помірна ХА із непереносимістю/протипоказаннями до iAXE або тяжка ХА	Мемантин як монотерапія (TA217, п. 1.2)
Помірна/тяжка ХА, встановлений діагноз, iAXE переноситься	Розглянути додавання мемантину до iAXE (NG97, рекомендація 1.5.5)

Адаптовано за NICE. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology appraisal guidance TA217 (2011, оновлення 2018); NICE guideline NG97. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (2018, перегляд 2025), рекомендація 1.5.5.

індивідуального моніторингу переносимості лікування, особливо на етапі початку та зміни терапії (Zeng et al., 2026; Wang et al., 2026).

Поєднання донепезилу та мемантину в клінічній практиці

Коли доцільно розглядати комбіноване лікування

Найбільш обґрунтованим клінічним сценарієм для додавання мемантину є прогресування ХА на тлі стабільної терапії iAXE, насамперед донепезилом, від помірної до важкої стадії. Такий підхід передбачає протокол NHS: особам із підтвердженим діагнозом ХА, які вже отримують iAXE, рекомендовано пропонувати комбінацію iAXE + мемантин. Призначення мемантину може бути ініційоване на первинній ланці без обов'язкової консультації спеціаліста, якщо діагноз ХА встановлений і пацієнт вже отримує iAXE (NHS, 2025–2026).

Комбінацію даних препаратів також можна розглядати за недостатньої клінічної відповіді на монотерапію iAXE за умови збереження показань до її продовження: мемантин у такому разі доповнює вплив донепезилу на холінергічний дефіцит дією на глутаматергічну систему. Практичну реалізацію цього підходу ілюструє формулярний протокол офіційного комітету NHS у Дербіширі (JAPC, 2024): iAXE та мемантин мають статус «зелених» препаратів, і лікарі первинної ланки можуть призначати їх пацієнтам із нещодавно встановленим діагнозом після ініціації спеціалістом. Подібний статус вони мають і при BPSD, згідно з окремим протоколом. Мемантин як доповнення до iAXE при підтверджені діагнозу ХА також віднесений до «зеленої» категорії: його може призначати лікар загальної практики за рекомендацією фахівця або самостійно (JAPC, 2024).

Місце донепезилу, інших iAXE, мемантину та їх комбінацій в лікуванні осіб із ХА відповідно до рекомендацій NICE представлено в таблиці.

Роль тяжкості захворювання та відповіді на монотерапію

Стадія деменції визначає місце мемантину в терапевтичній стратегії. Загальний напрям рекомендацій, зокрема британських, корейських, канадських та українських, полягає в тому, що при легкій/помірній ХА основним підходом залишається лікування iAXE. При прогресуванні

до помірної/тяжкої стадії можливі два основні сценарії: перехід на мемантин у разі непереносимості iAXE або його додавання до iAXE, якщо антихолінестеразна терапія залишається доцільною.

При тяжкій ХА комбіновану терапію можна розглядати як один із варіантів лікування за умови встановленого діагнозу. Такий підхід відповідає положенням Наказу МОЗ України № 1663 від 03.11.2025, протоколу NHS (2025–2026) та формулярного протоколу JAPC (2024). Водночас, згідно з цими документами, продовження терапії iAXE після додавання мемантину має ґрунтуватися на фактичній клінічній користі, а не лише на досягненні певної стадії захворювання.

Отже, при визначенні подальшої тактики слід враховувати не лише стадію захворювання, а й збереження ефекту iAXE, динаміку когнітивного та функціонального стану, виразність BPSD і вплив змін на повсякденне життя пацієнта.

Особливості ведення пацієнтів із деменцією змішаної етіології

При змішаній етіології деменції доказів ефективності комбінованої терапії менше, ніж при ХА. Канадські настанови допускають застосування iAXE та мемантину як умовну рекомендацію, наголошуючи на незначній величині ефекту (Swartz et al., 2025). Британський протокол NHS обмежує застосування iAXE/мемантину при судинній деменції переважно випадками коморбідності з ХА, ДТЛ або ДХП (NHS, 2025–2026).

Тому при змішаній деменції терапевтичну тактику слід визначати з урахуванням переважного етіологічного компонента та клінічної картини, не розглядаючи судинні зміни як самостійну підставу для призначення комбінації. Важливими залишаються стадія когнітивного порушення, функціональний стан і відповідь пацієнта на лікування.

Оцінювання ефективності та безпеки лікування

Ефективність комбінованої терапії потребує регулярного оцінювання когнітивного статусу за MMSE або іншими валідованими шкалами, зокрема через три та шість тижнів після початку чи зміни терапії (NHS, 2025–2026). Слід також брати до уваги щоденну активність пацієнта, функціональну автономність і динаміку BPSD, зокрема збудження та агресії.

Додатковим показником є навантаження на особу, яка здійснює догляд: зменшення потреби у сторонній допомозі або стабілізація повсякденного функціонування можуть мати практичне значення навіть у разі невеликих змін показників за когнітивними шкалами (Alzheimer's Disease International, 2025). Водночас статистично значуща різниця між групами не обов'язково є клінічно важливою для конкретного пацієнта (Guo et al., 2020; Cerchiari et al., 2026).

Безпечовий моніторинг доцільно розпочинати до призначення або титрування препаратів. Він має включати оцінювання маси тіла, частоти серцевих скорочень і артеріального тиску; електрокардіографію проводять

за показаннями, зокрема за наявності синкопе, брадикардії або супутньої терапії лікарськими засобами із хронотропною дією (NHS, 2025–2026). Функцію нирок і печінки слід контролювати з урахуванням можливого впливу її порушень на вибір і дозування препаратів. Дозу мемантину коригують відповідно до розрахункової швидкості клубочкової фільтрації / кліренсу креатиніну (NHS, 2025–2026; JAPC, 2024).

У разі пропуску приймання ривастигміну або галантаміну понад три дні необхідне повторне титрування, тоді як застосування донепезилу й мемантину можна відновити в попередній дозі, якщо перерва не перевищує двох тижнів (NHS, 2025–2026). Комбіновану терапію необхідно періодично переглядати з урахуванням її користі, переносимості та альтернативних підходів до контролю BPSD та інших симптомів деменції (NHS, 2025–2026; JAPC, 2024).

З огляду на дані реальної клінічної практики, безпечовий моніторинг пацієнтів літнього віку, які отримують комбіновану терапію, доцільно проводити з урахуванням не лише типових небажаних явищ, а й супутніх серцево-судинних, ниркових та метаболічних порушень. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із відповідною коморбідністю та в перші місяці лікування (Zeng et al., 2026; Wang et al., 2026). Такий підхід дає змогу своєчасно виявляти потенційні небажані явища та підтримувати оптимальний баланс між ефективністю і переносимістю комбінованої терапії.

Практичні висновки

Наявні докази підтримують доцільність додавання мемантину до донепезилу у пацієнтів із помірною та тяжкою ХА, особливо у випадках, коли на тлі монотерапії iAXE спостерігається подальше прогресування когнітивних і функціональних порушень або недостатній контроль симптомів. Поєднання препаратів може розглядатися як один із варіантів оптимізації симптоматичного лікування. Натомість при судинній, змішаній деменції, ДТЛ та ДХП рішення про комбіновану терапію потребує індивідуалізованого підходу.

Зважаючи на дані реальної клінічної практики, рішення про призначення комбінації має базуватися не тільки на очікуванні ефективності терапії, а й профілі безпеки лікування. Потенційні небажані явища потребують систематичного моніторингу.

Отже, вибір тактики лікування має ґрунтуватися на комплексному оцінюванні когнітивного, функціонального та поведінкового статусу пацієнта, стадії захворювання, віку та супутньої патології. Комбінована терапія може розглядатися як один із варіантів лікування з урахуванням очікуваної клінічної користі, переносимості та потенційних ризиків для конкретного пацієнта.

Підготувала **Тетяна Назаренко**

Список літератури знаходиться в редакції

①

Незабутня підтримка при хворобі Альцгеймера!



МЕКСІЯ

Мемантину гідрохлорид 10 мг

Рекомендований для лікування деменції при хворобі Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм¹



Алзанцер

Донепезилу гідрохлорид **ізітаб** 5 мг; 10 мг

Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, підходять для пацієнтів похилого віку, не потребують запивання^{2, 3}

**ЗДОРОВ'Я
ТОГО ВАРТЕ** 



Список літератури: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Мексія. Антагоніст NMDA-рецепторів. **Показання.** Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм. Рекомендована підтримувальна доза становить 20 мг на добу. Мексія Р/П UA/20093/01/01 Наказ МОЗ №1056 від 17.06.2024. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Алзанцер. Інгібітор ацетилхолінестерази. **Показання.** Симптоматичне лікування хвороби Альцгеймера з легким або середнім ступенем тяжкості. Максимальна рекомендована добова доза становить 10 мг. Алзанцер Р/П UA/14012/01/01 Наказ МОЗ №1362 від 02.08.2024. 3. Т. В. Чистик "Донепезил при деменції: доведена ефективність і безпека лікування" Міжнародний неврологічний журнал Том 19, №2, 2023 с.32 Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних працівників. Інформація для фахівців медицини та фармації, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні реакції, міститься в інструкції для медичного застосування препарату. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: 04207, Київ, вул. Левка Лукьяненка, 21, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua