

НЕ ДОЗВОЛЯЙ спогадам зникати



МЕМОКС

МЕМАНТИН

- Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу¹
- Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину²
- Один з найдоступніших за ціною мемантинів в Україні³



Швейцарські стандарти якості

UA-MEMOX-MA-022019-009

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС
Діюча речовина. Мемантин. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при деменції. **Фармакологічні властивості.** Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів. **Показання.** Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. **Побічні реакції.** Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** № UA/13188/01/01, № UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and their dementias // The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32. 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin.Report, Jan. 2007, Summary, p. 8. 3. Щотичневік «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Базисная терапия болезни Альцгеймера: современные тенденции

В статье представлены ключевые моменты патогенеза нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера — главного «виновника» развития старческого слабоумия. Приведены ключевые патогенетические звенья заболевания, рассмотрены основные методы лечения, современные тенденции базисной терапии с использованием наиболее широко применяемых препаратов.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, деменция, ингибиторы холинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов, донепезил, мемантин.

Нейродегенеративные заболевания. Актуальность проблемы

Отличительной чертой развития постиндустриального общества стало увеличение ожидаемой средней продолжительности жизни населения: с 50 до ≥ 76 лет в 1900 и 2000 г. соответственно. Старение населения в большей мере коснулось стран с развитой экономикой. В 2001 г. доля лиц пожилого возраста в социуме составила 60% с прогнозируемым увеличением до 71% к 2040 г. (Ferri C.P., 2005; WHO, 2012; Alzheimer's Disease International, 2015). Такая тенденция неминуемо приводит к увеличению в популяции количества лиц с возрастными заболеваниями, среди которых наиболее распространена болезнь Альцгеймера (БА) и связанные с ней расстройства памяти и старческое слабоумие (Galasko D., 2001). Частота БА у лиц в возрасте ≥ 65 лет составляет 5,4%, увеличиваясь по мере старения (Ferri C.P. et al., 2005). Это ежегодно приводит к инвалидизации 11,8% заболевших, уступая первенство лишь пациентам с повреждением спинного мозга и терминальной стадией рака. В период 2000–2010 гг. смертность пациентов с БА увеличилась на 68%, в то время как доля смертей от сердечно-сосудистой патологии, инсульта и рака предстательной железы демонстрировала тенденцию к снижению на 16%, 23% и 8% соответственно (Alzheimer's Association, 2014). Увеличение в общей популяции количества лиц с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ), приводящими к потере памяти и развитию глубокой деменции, как при БА, создает существенную медико-социальную проблему, требующую значительных финансовых затрат. Большую часть последних (56%) составляют немедицинские расходы, оцениваемые в 21 тыс. евро в год на одного заболевшего — больше, чем на поддержание больных сахарным диабетом (Ferri C.P., 2005; Alzheimer Europe, 2017). Проблема усугубляется отсутствием радикальных методов лечения для большинства НДЗ (Иллариошкин С.Н., 2008).

В настоящем обзоре освещены современные представления о возможных путях реализации эффективной помощи пациентам с деменцией на фоне БА с позиций доказательной медицины и последние достижения лекарственной терапии.

Краткий патоморфоз заболевания

На сегодня четкого представления и тем более единой теории этиологии БА и связанного с ней слабоумия нет. Отличительной чертой этого НДЗ является медленно прогрессирующая гибель нервных клеток с постепенно нарастающей атрофией соответствующих отделов мозга (Иллариошкин С.Н., 2008). Из всех существующих гипотез развития заболевания наиболее популярна теория отложения β -амилоида (белка, образующегося в результате протеолиза из трансмембранного гликопротеина) в ткани мозга и формирования внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-протеина внутри нервной клетки. Отложения β -амилоида приводят к гибели нейронов, находящихся рядом с сенильными бляшками. Одна из гипотез, объясняющих этот феномен, связывает его с активацией кальциевых каналов нервных клеток β -амилоидом, вызывая нарушение их поляризации (Farrell M.E. et al., 2018). Это приводит

к избыточному поступлению Ca^{2+} в клетки, свободнорадикальному окислению нейрональных мембран и гибели нервных клеток (Bloom G.S., 2014). Будучи внутриклеточным, в фосфорилированном состоянии в норме тау-протеин выполняет важную функцию в клетке, поддерживая стабильное функционирование микротрубочек при регулировании внутриклеточного транспорта. В патологическом состоянии в результате гиперфосфорилирования, что отмечают при БА, он становится нерастворимым. Выпадая в осадок, тау-протеин образует конгломераты в виде клубков, блокируя транспорт метаболитов практически всех систем в нейронах. Вовлечение в патологический процесс нейрональных отростков с их синапсами приводит к нейротрансмиттерному дефициту, транспортному коллапсу, амилоидозу нейрона и его гибели (Iqbal K. et al., 2005; Chun W., Johnson G.V., 2007).

Патологическое отложение как β -амилоида, так и тау-протеина, сопряжено с развитием сопутствующего воспалительного ответа и гибелью нейронов, синаптической дисфункцией, снижением нейротрансмиссии с последующей нейродегенерацией (Krstic D., Knuesel I., 2013). Гибель нервных клеток приводит к изменению функции моноаминергических нейронных систем, выделяющих глутамат, норадреналин и серотонин, нейропептид-содержащих систем и угнетению синтеза нейротрансммитера ацетилхолина (Chan S.L. et al., 2000; Wenk G.L., 2003). Снижение концентрации последнего приводит к ухудшению деятельности холинергических рецепторов, изменение чувствительности глутаматных рецепторов и уровня церебрального глутамата рассматривают как универсальный механизм, характеризующий процесс развития как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений (Parsons C.G. et al., 2013).

Данная патогенетическая концепция составляет основу современной стратегии лечения пациентов с БА.

Подходы к медикаментозному лечению

Деменция, являясь тяжелой формой когнитивной дисфункции с прогрессирующим течением, требует постоянного патогенетического лечения. Лекарственная терапия, которой отводят перво-степенное значение, позволяет значительно замедлить процесс нейродегенерации и прогрессирование когнитивных расстройств у пациентов с БА (Гаврилова С.И., 2003; Deardorff W.J., Grossberg G.T., 2016). Применяемые в настоящее время с этой целью лекарственные средства разнообразны, что обусловлено сложностью и многообразием механизмов патогенеза когнитивных нарушений при НДЗ. Предлагаемые терапевтические подходы включают:

- заместительную (базисную) терапию, направленную на преодоление нейротрансмиттерного дефицита;
- патогенетическую терапию (вакцинация и введение сывороток, снижающих образование β -амилоида и гиперфосфорилирование тау-протеина);

- комбинированную терапию;
- методы генной инженерии;
- нефармакологические методы.

Базисная терапия

В настоящее время к препаратам базисной, или заместительной, терапии пациентов с БА с доказанной эффективностью относят ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) (донепезил, ривастигмин, галантамин), антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) и их комбинации. Базисная терапия одобрена рядом авторитетных организаций, таких как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA), Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency — EMA), Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies — EFNS) и Европейская академия неврологии (European Academy of Neurology — EAN) (Areosa S.A. et al., 2004; Birks J., Harvey R.J., 2006; Hort J. et al., 2010; Schmidt R. et al., 2015; Deardorff W.J., Grossberg G.T., 2016; Alzheimer's Association, 2017; European Medicines Agency, 2018). Варианты приема препаратов при БА разной степени тяжести, рекомендованные FDA, приведены в табл. 1. Уместно в этой связи привести обобщенный графический алгоритм рекомендаций Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) 2018 г. при лечении пациентов с наиболее распространенными формами деменции, включая ее развитие на фоне БА. Этот алгоритм может быть полезен в ситуации, затруднительной для однозначного принятия решения при назначении лекарственной терапии (табл. 2, 3).

ИХЭ

Данные исследований показали снижение прогрессирования БА в долгосрочной перспективе при применении ИХЭ, как при начальных проявлениях заболевания, так и при средней и тяжелой формах, когда уровень когнитивных расстройств, согласно Краткой шкале психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), рассматривался как тяжелая деменция (Farlow M.R., 2005; Black S.E. et al., 2007). Один из наиболее значимых эффектов ИХЭ — повышение синаптической доступности ацетилхолина за счет угнетения его распада — рассматривают как важный фактор замедления расстройств памяти и скорости усвоения информации (Rogawski M.A., 2004).

Предложены варианты заместительной терапии для компенсации холинергической недостаточности, которой отводят ведущую роль в патогенезе нарушений памяти и когнитивных нарушений при БА. Донепезил, хорошо изученный и широко применяемый селективный обратимый ИХЭ, — первый и единственный антихолинэстеразный препарат, лицензированный для лечения пациентов с тяжелой БА (Jelic V., Darreh-Shori T., 2010). Способность тормозить амилоидогенез и таким образом замедлять прогрессирование дегенеративного процесса позволяет включать его в лекарственную терапию на ранних стадиях заболевания (Castro A., Martinez A., 2006; Arce M.P. et al., 2009). Донепезил прочно занял свое место в лечении легких и умеренных когнитивных нарушений при БА, а результаты исследований, подтверждающие эффективность препарата при тяжелых проявлениях заболевания, стали основанием для его назначения и этой категории пациентов (Winblad B. et al., 2006).

Препарат обладает высокой биодоступностью, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, имеет длительный период полувыведения (около 70 ч), что позволяет применять его 1 раз в сутки. Начальная суточная доза донепезила составляет 5 мг с постепенным повышением до максимально переносимой.

Антагонисты NMDA-рецепторов

Большое значение сегодня придают глутаматергической нейротрансмиссии. Глутамат — важнейший возбуждающий нейромедиатор, участвующий в ускорении синаптической передачи нервного импульса и способный вызывать продолжительные изменения возбудимости нейронов (Cowburn R. et al., 1988). В то же время избыток глутамата приводит к чрезмерному накоплению ионов Ca^{2+} в нервных клетках и их гибели (Selkoe D.J., 2015). Таким образом, от нормализации работы NMDA-рецепторов в значительной мере зависит функционирование постсинаптических нейронов и синаптическая пластичность (Parsons C.G. et al., 2013).

Таблица 1. Препараты, рекомендованные FDA для лечения БА в зависимости от степени тяжести

Препарат	Лекарственная группа	Форма БА	Побочные эффекты
Мемантин	Антагонист NMDA-рецепторов	Умеренная и тяжелая	Головокружение, головная боль, запор, спутанность сознания
Галантамин	ИХЭ	Легкая и умеренная	Тошнота, рвота, диарея, снижение массы тела и аппетита
Донепезил	ИХЭ	Легкая, умеренная и тяжелая	Тошнота, рвота, диарея
Ривастигмин	ИХЭ	Легкая и умеренная (при тяжелой форме — пластырь)	Тошнота, рвота, диарея, уменьшение массы тела, потеря аппетита, мышечная слабость
Донепезил + мемантин	ИХЭ + антагонист NMDA-рецепторов	Умеренная и тяжелая	Тошнота, рвота, диарея, головокружение, головная боль, запор, спутанность сознания

Таблица 2. Выбор лечебной тактики у пациентов с БА

Категория пациентов	Форма БА		
	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Пациенты с впервые диагностированной БА	Рекомендовать как средства для монотерапии: • донепезил • галантамин • ривастигмин	Рекомендовать как средства для монотерапии: • мемантин	Рекомендовать как средство монотерапии: • мемантин
Пациенты с непереносимостью ИХЭ или с противопоказаниями к их применению		Рекомендовать как средство монотерапии: • мемантин	
Пациенты, применяющие ИХЭ		Рассмотреть возможность дополнительной терапии: • мемантин Не прекращать прием ИХЭ лишь ввиду тяжести проявлений болезни	Предложить как средство дополнительной терапии: • мемантин

Таблица 3. Кто может назначать медикаментозную терапию пациентам с БА?

Пациентам, не принимающим ривастигмин, донепезил, галантамин, мемантин, лечение следует начинать только после консультации узкопрофильного специалиста: • врачей вторичного звена (психиатр, гериатр, невролог); • других медицинских работников, имеющих опыт диагностики и лечения БА (семейные врачи, медицинская сестра-консультант, медицинская сестра широкого профиля).	Пациентам, постоянно принимающим ривастигмин, донепезил, галантамин, врачи первичного звена могут назначить мемантин без консультации узкопрофильного специалиста
При принятии решения о начале медикаментозного лечения первое вмешательство могут осуществлять врачи первичного звена	

Одним из наиболее изученных препаратов, действующих на глутаматергическую систему, является антагонист NMDA-рецепторов мемантин, применение которого значительно расширило клинические возможности лечения пациентов с когнитивными нарушениями при БА. Выступая в качестве неконкурентного антагониста NMDA-рецептора с умеренной аффинностью, мемантин предотвращает патологический приток ионов кальция, не нарушая при этом физиологическую нейротрансмиссию, важную для процессов обучения, памяти и повышения повседневной активности (Компендиум — лекарственные препараты, 2018). Данные рандомизированных исследований подтверждают эффективность мемантина после 6 мес применения у пациентов с умеренной и тяжелой БА (Areosa S.A. et al., 2005). Доказано положительное влияние на процесс восстановления дефицита запоминания (обучения) и синаптической пластичности (Möbius H.J., 1999; Zekry D. et al., 2002).

Таким образом, круг пациентов для приема мемантина нашел свое отражение в рекомендациях NICE (2018), согласно которым у пациентов с установленным диагнозом БА, уже принимающих ИХЭ, следует рассмотреть назначение мемантина для монотерапии вместо ИХЭ при умеренной форме БА или в дополнение к ИХЭ

при тяжелой форме заболевания. Препарат также может быть рассмотрен к назначению при непереносимости или противопоказании к приему ИХЭ либо в дополнение к уже назначенному ИХЭ для повышения эффективности лечения. Терапию лиц с БА, еще не принимавших ИХЭ или мемантин, следует начинать лишь после соответствующей консультации врача-специалиста (психиатра, гериатра или невролога). Пациентам с установленным диагнозом БА, которые уже принимают ИХЭ, терапию мемантином могут назначать врачи первичного звена медицинской помощи, медсестры-консультанты или медсестры психиатрических отделений, имеющие опыт обслуживания и лечения пациентов с БА. Необходимо учесть, что прекращать прием ИХЭ при назначении мемантина не следует без особых на то оснований (NICE, 2018).

Мемантин следует применять ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время, независимо от приема пищи, что удобно для пациентов пожилого возраста. Максимальная суточная доза препарата — 20 мг, она же и поддерживающая. Лечение осуществляют путем ступенчатого наращивания дозы в течение нескольких недель, начиная с 5 мг с постепенным увеличением на 5 мг каждую неделю до максимальной. Эффект препарата имеет отсроченное действие и требует длительного его приема.

Комбинированная терапия донепезил + мемантин

Обе вышеуказанные нейротрансмиссивные системы — холинэргическая и глутаматергическая — находятся в тесной взаимосвязи. Их содружественная работа в нейронной сети коры и гиппокампа, ответственных за высшие интегративные функции мозга, включая обучение и память, дала основание сочетанному применению ИХЭ и антагонистов NMDA-рецепторов при БА (Danysz W., Parsons C.G., 2012). Так, данные крупного анализа рандомизированных исследований подтверждают клинические преимущества сочетанного применения донепезила и мемантина в сравнении с монотерапией указанными препаратами (Atri A. et al., 2015). Терапия мемантином в широком диапазоне доз (в среднем 20 мг/сут) в сочетании с донепезилом хорошо переносилась почти всеми пациентами (98%) в течение среднего периода наблюдения 4 мес (Hartmann S., 2003). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании проведено сравнение эффективности и безопасности применения мемантина и плацебо у 404 пациентов с БА средней и тяжелой степени, уже получавших стабильное лечение донепезилом. Участники были рандомизированы для приема мемантина (начальная доза 5 мг/сут, повышенная до 20 мг/сут) или плацебо в течение 24 нед. У пациентов, получавших донепезил в стабильной дозе, добавление мемантина обеспечило значительно лучшие результаты лечения, чем плацебо, по показателям познавательной деятельности, активности в повседневной жизни, глобальным исходам и поведению при хорошей переносимости (Tariot P.N. et al., 2004). Эти результаты позволяют предположить, что комбинация мемантин + донепезил представляет собой новый подход к лечению пациентов с БА средней и тяжелой степени. Формирование устойчивого общего клинического улучшения при сочетанном применении двух препаратов вселяет определенный оптимизм в достижении улучшения качества лечения.

С целью улучшения медикаментозного лечения деменции, обусловленной прогрессированием БА, создан комбинированный препарат, содержащий два лекарственных средства: донепезил и мемантин. Эта лекарственная форма утверждена FDA для лечения пациентов со средней и тяжелой формой БА (Deardorff W.J., Grossberg G.T., 2016). Комбинированный препарат разработан с учетом физических и химических параметров каждого из компонентов и их относительной биодоступности. В ходе исследований установлено, что комбинированный препарат биоэквивалентен одновременному приему 2 таблеток — мемантина и донепезила, при этом обладает таким же фармакокинетическим профилем и биодоступностью, что и изолированные лекарственные формы (Boinpally R. et al., 2015). Клиническая же эффективность превосходила таковую монотерапии при меньшем количестве побочных эффектов, что в долгосрочной перспективе сопровождалось снижением частоты размещения больных в дом престарелых (Lopez O.L. et al., 2009; Gauthier S., Molinuevo J.L., 2013; Rountree S.D. et al., 2013). Когнитивное и функциональное снижение значительно более

замедляется по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию. Преимущества комбинированной терапии увеличиваются со временем и сохраняются на протяжении последующих 4 лет (Atri A. et al., 2008; Gauthier S., Molinuevo J.L., 2013; Schmidt R. et al., 2015). Явное замедление прогрессирования когнитивных нарушений при применении комбинированной терапии увеличивает продолжительность амбулаторного лечения до потребности в размещении в дом престарелых (где требуется большая часть средств, идущих на уход и обслуживание пациентов): 5,54 и 4,57 года для комбинированного лечения и монотерапии ИХЭ соответственно. Это косвенно отразилось на экономической составляющей лечения: затраты снизились, несмотря на более высокую стоимость комбинированной терапии (Touchon J. et al., 2014; Jelic V., Winblad B., 2016).

Заключение

Сегодня, несмотря на продолжающийся активный поиск новых методов лечения больных БА, базисная (заместительная) терапия составляет основу лечения. Важное место в ней занимают ИХЭ донепезил и антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Благодаря их применению в клинической практике достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с БА. Дальнейшее улучшение фармакотерапии заболевания обусловлено применением в клинической практике препаратов с замедленным высвобождением, что значительно облегчило лечебный процесс, сделав его более эффективным и безопасным. Создание лекарственной комбинации на базе хорошо зарекомендовавших себя препаратов мемантина и донепезила стало очередным шагом вперед на пути повышения качества лечения пациентов. Благодаря этому терапия стала более безопасной, расширился круг пациентов, получивших доступ к лечению. Немаловажным является также удлинение амбулаторного периода лечения таких пациентов.

Список использованной литературы

- Гаврилова С.И. (2003) Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Пульс, Москва, 319 с.
- Иллариошкин С.Н. (2008) Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний. Нервы, 1: 11–13.
- Компендиум — лекарственные препараты (2018) Мемантин (Memantine) (<https://compendium.com.ua/inn/77/342/memantine/>).
- Alzheimer Europe (2017) Dementia in Europe Yearbook 2017 (<https://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-Yearbooks>).
- Alzheimer's Association (2014) 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.*, 10(2): e47–e92.
- Alzheimer's Association (2017) FDA-approved treatments for Alzheimer's (<https://www.alz.org/media/Documents/fda-approved-treatments-alzheimers-ts.pdf>).
- Alzheimer's Disease International (2015) World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia (<https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>).
- Arce M.P., Rodríguez-Franco M.I., González-Muñoz G.C. et al. (2009) Neuroprotective and cholinergic properties of multifunctional glutamic acid derivatives for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Med. Chem.*, 52(22): 7249–7257.
- Areosa S.A., McShane R., Sherriff F. (2004) Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4: CD003154.
- Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. (2005) Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD003154.
- Atri A., Hendrix S.B., Pejović V. et al. (2015) Cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia: a pooled area under the curve analysis. *Alzheimers Res. Ther.*, 7(1): 28.
- Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H. (2008) Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 22(3): 209–221.
- Birks J., Harvey R.J. (2006) Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD001190.
- Black S.E., Doody R., Li H. et al. (2007) Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*, 69(5): 459–469.
- Bloom G.S. (2014) Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.*, 71(4): 505–508.
- Boinpally R., Chen L., Zukin S.R. et al. (2015) A novel once-daily fixed-dose combination of memantine extended release and donepezil for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: two phase I studies in healthy volunteers. *Clin. Drug Investig.*, 35(7): 427–435.
- Castro A., Martinez A. (2006) Targeting beta-amyloid pathogenesis through acetylcholinesterase inhibitors. *Curr. Pharm. Des.*, 12(33): 4377–4387.

- Chan S.L., Lu C., Mattson M.P.** (2000) Modification of cysteine proteases and AMPA receptor subunits by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal: impact on neuronal apoptosis and necrosis. *Neurobiol. Aging.*, 21(1): 17.
- Chun W., Johnson G.V.** (2007) The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. *Front. Biosci.*, 12: 733–756.
- Cowburn R., Hardy J., Roberts P., Briggs R.** (1988) Presynaptic and post-synaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 86(1): 109–113.
- Danysz W., Parsons C.G.** (2012) Alzheimer's disease, β -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. *Br. J. Pharmacol.*, 167(2): 324–352.
- Deardorff W.J., Grossberg G.T.** (2016) A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des. Devel. Ther.*, 10: 3267–3279.
- European Medicines Agency** (2018) Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf).
- Farlow M.R.** (2005) The search for disease modification in moderate to severe Alzheimer disease. A critical review of current evidence. *Neurology*, 65(Suppl. 3): S25–S30.
- Farrell M.E., Chen X., Rundle M.M. et al.** (2018) Regional amyloid accumulation and cognitive decline in initially amyloid-negative adults. *Neurology*, 91(19): e1809–e1821.
- Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al.; Alzheimer's Disease International** (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503): 2112–2117.
- Galasko D.** (2001) New approaches to diagnose and treat Alzheimer's disease: a glimpse of the future. *Clin. Geriatr. Med.*, 17(2): 393–410.
- Gauthier S., Molinuevo J.L.** (2013) Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 9(3): 326–331.
- Hartmann S., Möbius H.J.** (2003) Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 18: 81–85.
- Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al.; EFNS Scientist Panel on Dementia** (2010) EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.*, 17(10): 1236–1248.
- Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al.** (2005) Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1739(2–3): 198–210.
- Jelic V., Darreh-Shori T.** (2010) Donepezil: a review of pharmacological characteristics and role in the management of Alzheimer disease. *Clin. Med. Ins. Ther.*, 2: 771–788.
- Jelic V., Winblad B.** (2016) Alzheimer disease. Donepezil and nursing home placement – benefits and costs. *Nat. Rev. Neurol.*, 12(1): 11–13.
- Krstic D., Knuesel I.** (2013) The airbag problem – a potential culprit for bench-to-bedside translational efforts: relevance for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.*, 1: 62.
- Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S. et al.** (2009) Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 80(6): 600–607.
- Möbius H.J.** (1999) Pharmacologic rationale for memantine in chronic cerebral hypoperfusion, especially vascular dementia. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.*, 13(Suppl. 3): S172–S178.
- NICE** (2018) Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (<https://www.nice.org.uk/guidance/NG97>).
- Parsons C.G., Danysz W., Dekundy A., Pulte I.** (2013) Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res.*, 24(3): 358–369.
- Rogawski M.A.** (2004) What is the rationale for new treatment strategies in Alzheimer's disease? *CNS Spectr.*, 9(7 Suppl. 5): 6–12.
- Rountree S.D., Atri A., Lopez O.L., Doody R.S.** (2013) Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.*, 9(3): 338–345.
- Schmidt R., Hofer E., Bouwman F.H. et al.** (2015) EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.*, 22(6): 889–898.
- Selkoe D.J.** (2015) Alzheimer's Disease. In: R.N. Rosenberg, J.M. Pascual (Eds.) *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease* (Fifth Edition). Elsevier, p. 753–768.
- Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. et al.** (2004) Memantine plus donepezil improves physical and mental health in people with Alzheimer's disease. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA*, 291: 317–324.
- Touchon J., Lachaine J., Beauchemin C. et al.** (2014) The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. *Eur. J. Health Econ.*, 15(8): 791–800.
- Wenk G.L.** (2003) Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry*, 64 Suppl. 9: 7–10.
- WHO** (2012) Dementia: a public health priority (https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/).
- Winblad B., Kilander L., Eriksson S. et al.; Severe Alzheimer's Disease Study Group** (2006) Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*, 367(9516): 1057–1065.
- Zekry D., Hauw J.J., Gold G.** (2002) Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 50(8): 1431–1438.

Александр Осадчий,
редакция журнала «Український медичний часопис»



UA-MEMO-PUB-022019-011