

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Е.Е. Васенина¹, Н.А. Трусова¹, О.А. Ганькина², О.С. Левин¹

¹Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

²Городская клиническая больница № 24, Москва

Болезнь Альцгеймера (БА) является самой частой причиной деменции лиц пожилого возраста. При БА в контролируемых исследованиях доказана эффективность ингибиторов холинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и модулятора глутаматных рецепторов NMDA-типа мемантина. Однако возможности монотерапии ограничены, в связи с этим встает вопрос о необходимости комбинации препаратов с различным механизмом действия, что может не только усиливать (потенцировать) их клинический эффект, но и способствовать лучшей переносимости лечения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, комбинированная терапия, ингибиторы холинэстеразы, мемантин, церебролизин, донепезил.

Болезнь Альцгеймера (БА) является самой частой причиной деменции в развитых странах. БА — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, ключевым симптомом которого является снижение эпизодической памяти, часто сопровождаемое нарушением ориентации, высших корковых функций (такими как афазия, агнозия и апраксия), а также поведенческими и аффективными нарушениями, которые в конечном итоге неизбежно приводят к утрате бытовой независимости [1–3]. По данным эпидемиологических исследований, в мире будет около 25 млн больных БА, причем данная цифра неуклонно растет и к 2050-му г. может достичь 114 млн. В связи с этим некоторые специалисты называют данную ситуацию «эпидемией XXI века».

Патоморфологические изменения, характерные для БА, включают постепенную утрату нервных клеток и связей между ними, отложение в межклеточном пространстве токсичного бета-амилоида, формирующего амилоидные (сенильные) бляшки, а также интранейрональные нейрофибриллярные клубочки, основным компонентом которых является гиперфосфорилированный тау-протеин. Вторичные патогенетические процессы (нарушение выработки клеткой энергетических субстанций, воспалительные изменения, окислительный стресс, снижение вазореактивности, эксцитотоксичность и т. д.) играют важную вторичную роль и могут служить мишенью для поиска новых лекарственных средств [2].

В патогенезе БА важная роль принадлежит также нарушению функции нескольких нейротрансмиттерных систем, основные из которых — холинерги-

ческая, глутаматергическая и катехоламинергическая — тесно ассоциированы с процессами обучения и памяти [3].

К сожалению, на сегодняшний день нет средств, способных доказательно приостановить или хотя бы замедлить дегенерацию и гибель предрасположенных к патологическому процессу групп клеток. В связи с этим основной целью современной фармакотерапии БА является скорее симптоматический эффект, заключающийся в замедлении скорости когнитивного снижения, уменьшении степени выраженности поведенческих, аффективных и психотических нарушений, а также в уменьшении нагрузки на ухаживающих лиц.

В лечении БА используются две основные группы препаратов: ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ): донепезил, ривастигмин и галантамин, а также модулятор глутаматных рецепторов NMDA-типа мемантин.

Дефицит холинергической системы вследствие дегенерации ядра Мейнерта объясняет развитие таких симптомов, как нарушение внимания, возбуждение, спутанность, психотические расстройства, апатия, условно обозначаемых как гипохолинергический синдром [2]. На ранней стадии развития деменции при БА симптомы холинергического дефицита могут преобладать, поэтому эффективность ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ), которые способны улучшить холинергическую передачу за счет увеличения количества ацетилхолина в синаптической щели, относительно выше, что позволяет рассматривать их как препараты выбора на стадии легкой и умеренной деменции [9, 25]. ИХЭ применяются для лечения БА уже более 10 лет, и их эффективность доказана в многочисленных контролируемых международных исследованиях. Согласно существующим в Северной Америке и Европейском союзе рекомендациям по лечению деменции, ИХЭ показаны главным образом для лечения больных с легкой и умеренной степенью деменции при БА, а донепезил в дозе 23 мг одобрен FDA США для лечения пациентов с тяжелой степенью деменции [9, 32, 34].

Три ИХЭ, применяемые в настоящее время в клинической практике, отличаются по механизму действия. Донепезил является селективным обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы. Ривастигмин блокирует как ацетил-, так и бутирилхолинэстеразу, однако клинические преимущества его дополнительного действия остаются неясными.

Галантамин, помимо ингибирования ацетилхолинэстеразы, способен также изменять структуру никотиновых рецепторов (аллостерическая модуляция), повышая их чувствительность и восприимчивость к ацетилхолину, однако транслируется ли это в дополнительный лечебный эффект, также неясно. Сравнительных исследований ИХЭ проведено недостаточно, однако мета-анализ имеющихся данных показывает, что эффективность и безопасность всех трех ИХЭ у пациентов с БА в целом сопоставима. Однако в некоторых небольших сравнительных исследованиях показана большая эффективность одного из ИХЭ по отношению к другому. Так, в 12-недельном исследовании Jones R.W. с соавт. донепезил в большей степени влиял на когнитивные функции по сравнению с галантамином. В некоторых исследованиях также отмечено меньшее количество побочных реакций при применении донепезила в сравнении с другими ИХЭ, однако этот результат не всегда воспроизводился в других клинических испытаниях [13]. В целом, на фоне приема ИХЭ замедляется скорость когнитивного снижения, а в некоторых случаях отмечается существенное, хотя и временное, улучшение нейропсихологического статуса, которое может сопровождаться улучшением повседневной активности, уменьшением выраженности или задержкой развития поведенческих и психотических нарушений, которые в наибольшей степени затрудняют уход за больными [24, 25].

У отдельного пациента может быть более эффективен или безопасен тот или иной препарат, при этом подбор препарата облегчается наличием разных лекарственных форм, а также различной фармакокинетикой ИХЭ. Так, например, донепезил с длительным периодом полувыведения (до 70 часов) позволяет назначать препарат один раз в сутки на ночь, что обеспечивает удобство его применения.

Лечение ИХЭ обычно начинают сразу после установления диагноза деменции, при этом производят постепенное титрование дозы для улучшения переносимости [9, 10, 32]. Как положительные терапевтические, так и побочные эффекты при применении ИХЭ носят дозозависимый характер, при этом на разных стадиях деменции терапевтический эффект может быть достигнут применением различных доз. Спектр побочных эффектов ИХЭ включает реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: тошноту, рвоту, диарею, а также брадикардию за счет влияния на блуждающий нерв [2, 24].

Тем не менее лечебный эффект принимаемого препарата может быть усилен не только за счет увеличения дозы, которое зачастую невозможно из-за появления побочных эффектов, но и путем комбинации с препаратами, имеющими иной механизм действия, которые не только способны потенцировать положительный клинический эффект, но и снизить количество побочных эффектов [5, 10, 18, 21, 34].

Наиболее часто в лечении деменции комбинируют ИХЭ и мемантин, модулирующий активность глутаматергической системы. Глутамат является

наиболее распространенным возбуждающим медиатором центральной нервной системы [31, 33]. Опосредуя свое действие через ионотропные и метаболитные рецепторы, глутамат инициирует долговременные изменения функциональной активности нейронов, с которыми связаны процессы обучения и памяти [31, 33]. Однако чрезмерная активация глутаматергических N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях может приводить к гибели клеток путем активации каскада патологических реакций (эксцитотоксичность) [33]. Нейродегенеративные изменения, затрагивающие глутаматергические пути в гиппокампе и прилежащих к нему областях, коррелируют со снижением памяти и познавательной деятельности.

Токсическое действие глутамата способствует накоплению β -амилоида в головном мозге, а активация NMDA-рецепторов способствует патологическому фосфорилированию тау-протеина, основного компонента нейрофибриллярных клубочков [15, 33]. Исходя из этого, глутаматергическая система является важной мишенью в терапии БА.

Мемантин является селективным неконкурентным блокатором NMDA-рецепторов, который может предупреждать эксцитотоксическую активацию рецепторов, не блокируя при этом их сигнальные функции. Как показывают клинические исследования, наиболее заметно активность препарата проявляется на стадии умеренной и тяжелой деменции, однако его положительный эффект возможен и на стадии легкой деменции — при неэффективности или непереносимости ИХЭ [33].

Длительный период полувыведения (70 часов) позволяет принимать препарат один раз в сутки. Анализ результатов трех плацебо-контролируемых исследований по лечению умеренной и тяжелой стадии БА показал способность мемантина уменьшать выраженность когнитивных, поведенческих нарушений, повышать уровень повседневной активности, а также показывать благоприятное общее клиническое впечатление, а объединенные данные трех исследований у больных с легкой и умеренной стадией БА показали эффективность препарата в когнитивной сфере, а также способность производить благоприятное общее клиническое впечатление [31, 33]. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость и сопоставимый с плацебо уровень безопасности. Также было отмечено, что мемантин способствует снижению уровня депрессии и тревоги [33].

Добавление мемантина к ранее назначенному донепезилу повышает эффективность терапии, но при этом безопасно для пациентов с БА [14, 19, 26]. Это показано в двух крупных 24-недельных плацебо-контролируемых исследованиях. В первое исследование было включено 404 пациента с умеренной и тяжелой стадией БА, которым к стабильно принимаемому донепезилу был добавлен мемантин в дозе 20 мг в сутки [28]. При переводе на комбинированную терапию отмечено улучшение в когни-

тивной, функциональной, поведенческой сферах, а также улучшение по общей шкале клинического впечатления [28].

Во второе исследование были включены 433 человека с легкой и умеренной степенью тяжести деменции. Исходно пациенты находились на терапии разными ИХЭ (донепезил, галантамин и ривастигмин), к которым в последующем присоединяли мемантин в дозе 20 мг/сут. Положительный эффект по сравнению с плацебо был получен только в сфере когнитивных нарушений [21]. И в том и в другом исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость больными комбинации мемантина и ИХЭ. Мета-анализ результатов этих двух исследований, в которые из ИХЭ был включен только донепезил, показал, что комбинация донепезила и мемантина приводит к полноценному улучшению в трех основных сферах клинической структуры деменции (когнитивной, функциональной, поведенческой), а также благоприятному общему клиническому впечатлению только у пациентов с умеренной и тяжелой степенью тяжести БА (MMSE от 5 до 19 баллов) [5]. При этом различия между основной группой и плацебо по спектру и частоте побочных эффектов получено не было.

Усиление лечебного эффекта при комбинировании ИХЭ и мемантина неоднократно поддерживалось когортными исследованиями [10, 11, 18, 22, 26, 30]. Однако в недавно проведенном 52-недельном плацебо-контролируемом исследовании DOMINO-AD эффективность комбинации ИХЭ и мемантина была поставлена под сомнение [16]. На фоне перевода на комбинированную терапию получено улучшение когнитивных функций, которое не достигало степени статистической достоверности по сравнению с монотерапией ИХЭ [16, 17].

Еще одним направлением в лечении БА является применение препаратов с нейротрофическим действием. Наиболее убедительно этот эффект показан у церебролизина, который представляет собой комплекс низкомолекулярных нейропептидов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер [4, 6, 20, 23]

Эффективность церебролизина у больных с легкой и умеренной степенью тяжести БА показана в нескольких контролируемых исследованиях [4, 6, 20, 23]. Причем положительное влияние было отмечено не только на состоянии когнитивных функций, но также в отношении поведенческих расстройств и повседневной активности. В 28-недельном плацебо-контролируемом исследовании было отмечено, что положительный эффект применения 30 мл церебролизина в течение 20 дней у пациентов с БА сохраняется на протяжении как минимум трех месяцев [23].

Комбинирование церебролизина и донепезила по данным 28-недельного плацебо-контролируемого исследования привело к более значительному улучшению по шкале общего клинического впечатления. Следует отметить, что в первые 3–4 месяца наблюдения пациенты, получавшие донепезил (в

качестве монотерапии или в комбинации с церебролизин), показали более значимое улучшение по оценкам основных когнитивных шкал [34].

При этом пациенты, которые получали церебролизин, при меньшем эффекте в первые 4 месяца к концу исследования оказались сопоставимыми с группой донепезила за счет стойкости полученных результатов как в когнитивной, так и в поведенческой и аффективной сферах. По результатам данного исследования улучшение по шкале общего клинического впечатления при применении 10 мл церебролизина внутривенно достигало статистической значимости и не противоречило данным ранее проведенных исследований [4, 6, 20, 23]. В группе комбинированной терапии показатели улучшения как по шкалам общего клинического впечатления, так и по основным шкалам для оценки когнитивных нарушений были выше, чем в группах больных, получавших монотерапию и, что особенно важно, данная динамика оказалась стойкой на протяжении всего исследования (38,8 % на 16-й неделе и 37,3 % на 28-й), в то время как при применении церебролизина процент общего улучшения составил 43,8 % на 16-й неделе с последующим снижением до 31,3 % на 28-й неделе, а в группе донепезила данный процент уменьшился с 28,8 до 21,2%. [34] Это позволяет сделать вывод о целесообразности комбинации препаратов для получения более стойких результатов и о возможности долгосрочного синергического действия церебролизина и ИХЭ.

Более того, в группе комбинированной терапии отмечался аналогичный процент нежелательных явлений и при монотерапии церебролизин (1,5 %), что косвенно свидетельствует о том, что применение церебролизина улучшает переносимость ИХЭ и способствует снижению побочных эффектов препаратов из этой группы [34].

Таким образом, при одинаковой эффективности монотерапии 10 мл церебролизина и 10 мг донепезила, показанной в этом исследовании, применение сочетания двух препаратов способствовало более благоприятной динамике в отношении когнитивных функций, поведенческих нарушений, а также по общему клиническому впечатлению. Комбинация с церебролизин позволила уменьшить количество нежелательных явлений и улучшить переносимость ИХЭ.

Дополнительным аргументом в пользу комбинированной терапии является возможность сложения нейропротективного потенциала противодементных препаратов разного типа. В частности, согласно экспериментальным данным на животных моделях показано, что мемантин может тормозить аномальное фосфорилирование тау-протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, а донепезил и другие ИХЭ способны защищать культуры клеток от токсического действия амилоида, повреждающего действия свободных радикалов [27]. Церебролизин же в эксперименте продемонстрировал возможность сохранения холинергических структур от нейродегенеративного процесса. Холинотропный

Таблица. Схемы титрации дозы ИХЭ

Препарат	Начальная доза	Средняя эффективная доза	Максимальная доза	Временной шаг титрования
Донепезил	5 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день	Не менее чем через 4–6 недель
Ривастигмин капсулы пластырь	1–1,5 мг 2 раза в день 5 см ² (4,6 мг / 24 ч)	3 мг 2 раза в день 10 см ² (9,5 мг / 24 ч)	6 мг 2 раза в день 10 см ² (9,5 мг / 24 ч)	Не менее 4 недель
Галантамин таблетки БВ капсулы МВ	4 мг 2 раза в день 8 мг 1 раз в день	8 мг 2 раза в день 16 мг 1 раз в день	12 мг 2 раза в день 24 мг 1 раз в день	Не менее 4 недель

эффект церебролизина может объяснять его основные положительные эффекты при БА, а также потенцирование клинического действия при назначении совместно с препаратами группы ИХЭ. Основная цель назначения нейротрофической терапии на примере церебролизина может заключаться в продлении холинергического действия на более длительный период времени и замедлении прогрессирования заболевания [34].

Лечение БА предпочтительнее начинать с ИХЭ, учитывая наиболее значительный эффект этой группы препаратов у пациентов с легкой и умеренной деменцией при БА. Абсолютным противопоказанием является брадиаритмия менее 50 ударов в минуту в случае неустановленного кардиостимулятора — тогда препаратом выбора является мемантин, доза которого постепенно титруется с начальной дозы 5 мг до 20 мг в сутки однократно утром. Для каждого препарата из группы ИХЭ также необходима постепенная титрация до средней терапевтической (целевой) дозы.

При развитии побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) и отсутствии эффекта параллельно назначаемого прокинетики (домперидон) возможна замена на другой препарат из группы ИХЭ с предпочтением препаратов суточного действия либо замена ИХЭ на мемантин.

При нежелательных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно при развитии брадикардии, не выявляемой ранее, также рекомендован перевод на препарат из группы модуляторов глутаматных рецепторов — мемантин. Оценить эффективность приема возможно только через 6 месяцев, так как действие препарата проявляется постепенно. Если состояние пациента стабилизировалось, то его оставляют на монотерапии дальше. При отсутствии стабилизации и ухудшении состояния больного возможна замена на другой ИХЭ либо перевод на комбинированную терапию ИХЭ с мемантином.

Назначение курсового приема церебролизина возможно с момента установки диагноза до поздних стадий заболеваний. Ограничение составляют пациенты с выраженными психотическими нарушения-

ми. Особое внимание эта группа препаратов заслуживает в лечении продромальной стадии БА, когда когнитивные нарушения еще не достигают степени деменции, так как доказательная база применения мемантина и ИХЭ у таких пациентов практически отсутствует. Особенностью применения церебролизина является то, что препарат не только способствует улучшению состояния когнитивной сферы, но также потенцирует положительные эффекты ИХЭ, способствует пролонгированию эффектов и уменьшению побочных реакций. Церебролизин назначают по 10–30 мл внутривенно до 20 инфузий 2 раза в год (возможно чаще).

Хорошая переносимость церебролизина и мемантина, доказанная безопасность и переносимость их совместного использования с ИХЭ с потенцированием положительных и снижением отрицательных эффектов позволяет рекомендовать применение сочетания трех групп препаратов в лечении пациентов с БА.

Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 319 с.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 255 с.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 264 с.
4. Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sanpedro C., Varela M., et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's Disease // Eur J Neurology 13: 46–54 (2006).
5. Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H.: Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease // Alzheimer Dis Assoc Disord 2008; 22: 209–221.
6. Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K., et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease // J Am Geriatr Soc, 2000. - 48: 1566–1571.
7. Barca M.L., Engedal K., Laks J., Selbaek G.: Quality of life among elderly patients with dementia in institutions // Dement Geriatr Cogn Disord 2011; 31: 435–442.
8. Choi S.H., Park K.W., Na D.L., et al. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a

- multicenter, randomized, open-label, parallel-group study // *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1375–1383.
9. Courtney C., Farrell D., Gray R., Hills R., Lynch L., Sellwood E., Edwards S., Hardyman W., Raftery J., Crome P., Lendon C., Shaw H., Bentham P., AD2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial // *Lancet* 2004; 363: 2105–2115.
 10. Dantoine T., Auriacombe S., Sarazin M., et al. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment // *Int J Clin Pract* 2006; 60: 110–118.
 11. Farlow M.R., Alva G., Meng X., Olin J.T.: A 25-week, open-label trial investigating rivastigmine transdermal patches with concomitant memantine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a post hoc analysis // *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 263–269.
 12. Grossberg G.T., Pejovic V., Miller M.L., Graham S.M. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27: 164–172.
 13. Hartmann S., Mobius H.J. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy // *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 81–85.
 14. Howard R., McShane R., Lindsay J., et al. Donepezil and memantine for moderate to severe Alzheimer's disease // *N Engl J Med* 2012; 366: 893–903.
 15. Howard R., Phillips P., Johnson T. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial // *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 812–817.
 16. Jain K.K. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia // *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 1397–1406.
 17. Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S., et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 600–607.
 18. Olin J.T., Bhatnagar V., Reyes P., et al. Safety and tolerability of rivastigmine capsule with memantine in patients with probable Alzheimer's disease: a 26-week, open-label, prospective trial (Study ENA713B US32) // *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 419–426.
 19. Panisset M., Gauthier S., Moessler H., Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent // *J Neural Transm* 109:1089–1104 (2002).
 20. Porsteinsson A.P., Grossberg G.T., Mintzer J., et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 83–89.
 21. Riepe M.W., Adler G., Ibach B., et al. Domain-specific improvement of cognition on memantine in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 301–306.
 22. Ruether E., Husmann R., Kinzler E., et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Int Clin Psychopharmacol*, 2001 16: 253–263.
 23. Schneider L.S., Insel P.S., Weiner M.W. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative // *Arch Neurol* 2011; 68: 58–66.
 24. Sevilla C., Jimenez Caballero P.E., Alfonso V., et al. Current treatments of Alzheimer disease: are main caregivers satisfied with the drug treatments received by their patients? // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 196–205.
 25. Shua-Haim J., Smith J., Picard F., et al. Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by coadministration of memantine: an open-label, crossover, single-centre study // *Clin Drug Investig* 2008; 28: 361–374.
 26. Takada Y., Yonezawa A., Kume T. et al. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. Vol. 306. P. 772–777.
 27. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. // *JAMA* 2004; 291: 317–324.
 28. Weycker D., Taneja C., Edelsberg J., et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil // *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1187–1197.
 29. Wilkinson D., Andersen H.F. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 138–145.
 30. Wilkinson D., Schindler R., Schwam E., et al. Effectiveness of donepezil in reducing clinical worsening in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 244–251.
 31. Winblad B., Jones R.W., Wirth Y., et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 20–27.
 32. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C., et al. Combination Treatment in Alzheimer's Disease: Results of a Randomized, Controlled Trial with Cerebrolysin and Donepezil // *Current Alzheimer Research*, 2011, 8, 583–591
 33. Xiong G., Doraiswamy P.M. Combination drug therapy for Alzheimer's disease: what is evidencebased, and what is not? // *Geriatrics* 2005; 60: 22–26.

Combination therapy of alzheimer's disease

E.E. Vasenina, N.A. Trusova, O.A. Gankina, O.C. Levin

*Russian medical Academy of postgraduate education, Moscow
City clinical hospital № 24, Moscow*

Alzheimer's disease (ad) is the most common cause of dementia elderly. When BA in controlled trials have proved the effectiveness of cholinesterase inhibitors (galantamine, donepezil, rivastigmine) and the modulator glutamate receptors NMDA-type of memantine. However, the possibility of monotherapy are limited, this raises the question about the necessity of a combination of drugs with different mechanisms of action that can not only amplify (potenzirovti) their clinical effect, but to contribute to a better tolerance of the treatment.

Key words: Alzheimer's disease, combined therapy, inhibitors of cholinesterase, memantine, Cerebrolysin, donepezil.

Алзепил

Донепезил 5 и 10 мг, N 28

АЛЗЕПИЛ (ДОНЕПЕЗИЛ) – СТАРТОВАЯ И БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕМЕНЦИИ



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ¹

- **Легкий подбор дозы:**
первые 4 недели 5 мг/сут, далее 10 мг/сут*
- **Удобный режим дозирования:** 1 таблетка 1 раз в день*
- **Рекомендован при деменции Альцгеймеровского типа любой степени тяжести***



1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, М. 2010;256 с.
* Инструкция по медицинскому применению препарата.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

РЕКЛАМА

РУ: ЛП-000228

Дополнительная информация: ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» Представительство в России,
г. Москва 121108, ул., Ивана Франко, 8. Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

