

*С. Г. Бурчинский*

## ВОЗМОЖНОСТИ И КРИТЕРИИ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИЙ

*С. Г. Бурчинський*

Можливості та критерії вибору препаратів холінергічної фармакоterapiї в лікуванні деменцій

*S. G. Burchinsky*

## Possibilities and choice criteria of medications of cholinergic pharmacotherapy in treatment of dementia

В статье рассмотрены современные проблемы фармакоterapiи различных форм деменций. Обоснована концепция холинергической фармакоterapiи как эффективного пути патогенетического воздействия на ослабление когнитивных процессов. Особое место в качестве инструмента лечебной стратегии нейродегенеративных и сосудистых форм деменций отведено препарату с комплексным холинергическим механизмом действия — нейромидину. Подробно проанализированы особенности действия, клиническая эффективность и безопасность Нейромидина, его преимущества перед другими холинергическими средствами и обоснована целесообразность его применения при деменциях.

**Ключевые слова:** деменции, фармако-терапия, Нейромидин

В статті розглянуті сучасні проблеми фармакоterapiї різних форм деменцій. Обґрунтована концепція холінергічної фармакоterapiї як ефективного шляху патогенетичного впливу на ослаблення когнітивних процесів. Особливе місце як інструмент лікувальної стратегії нейродегенеративних і судинних форм деменцій відведено препарату з комплексним холінергічним механізмом дії — нейромідину. Докладно проаналізовані особливості дії, клінічна ефективність і безпека Нейромідину, його переваги перед іншими препаратами цієї групи та обґрунтована доцільність його застосування при деменціях.

**Ключові слова:** деменції, фармако-терапия, Нейромідин

In the present paper the modern problems of pharmacotherapy of different forms of dementia have been looked. A concept of cholinergic pharmacotherapy as effective way of influence on cognitive decline has been grounded. A main attention paid to use of drug with complex cholinergic mechanisms of action - Neuromidin as an instrument of treatment strategy of neurodegenerative and vascular forms of dementia. Peculiarities of action, clinical efficacy and safety of Neuromidin, its advantages compared with other drugs of this group, have been analyzed in details, and expediency of its use in different forms of dementias have been grounded.

**Key words:** dementia, pharmacotherapy, Neuromidin

Разработка средств и методов фармакоterapiи всех форм деменций является одним из наиболее актуальных направлений в нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Это обусловлено высокой значимостью проблемы болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СД) в инвалидизации населения старших возрастных групп. Сегодня ВОЗ расценивает БА как одну из главных причин инвалидности и зависимости у старых людей. В частности, в США около 50 % лиц, находящихся в гериатрических учреждениях, страдают БА и родственными заболеваниями, ведущими к той или иной степени слабоумия [43].

Украина по возрастному составу населения является одной из наиболее «старых» стран не только СНГ, но и Восточной Европы в целом. Доля лиц пенсионного возраста в Украине составляет 23—25 % всей популяции, а согласно прогнозам демографов, до 2025 г. этот показатель превысит 30 % [22]. Поэтому проблема своевременной диагностики и эффективного лечения деменций различного генеза для отечественной медицины представляет особую актуальность.

В рамках скринингового исследования распространенности деменции у лиц старше 60 лет в отечественной популяции (г. Киев) выявлено, что частота встречаемости различных форм деменций у данной категории лиц составляет 10,4 % [2], т. е. примерно соответствует аналогичным показателям в развитых странах.

Что касается собственно сосудистой формы деменций, то здесь темпы роста заболеваемости также впечатляют — в среднем на 40 % за 5 лет [7]. Во многом это связано с возрастанием частоты случаев инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, хронических нарушений мозгового кровообращения, являющихся ведущими факторами развития сосудистой деменции.

При этом в Украине именно СД является наиболее распространенной формой деменции — на ее долю приходится 42 % [19], что связано с высокой частотой цереброваскулярной патологии и меньшей продолжительностью жизни по сравнению с развитыми странами, т. е. значительная часть населения Украины просто не доживает до возраста манифестации БА. Вместе с тем, в большинстве случаев при СД выявляется в той или иной степени и нейродегенеративный компонент, поэтому в клинической практике чаще встречаются не изолированные сосудистые, а смешанные формы деменций, что определяет терапевтическую стратегию у таких больных.

Не останавливаясь подробно на современных концепциях этиологии и патогенеза сенильных деменций, отметим лишь, что, как известно, ведущим нейрохимическим механизмом развития деменций (БА, а также смешанных нейродегенеративно-сосудистых форм) является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах [23, 39]. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции и гибелью нейронов. Увеличение концентраций ацетилхолина в мозге, в свою очередь, способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов, т. е. оказывает выраженный нейрорепаративный эффект. Поэтому холинергическая фармакоterapiя сегодня может рассматриваться в качестве реально обоснованного патогенетического воздействия на механизмы развития БА и других форм деменций [6, 15, 32, 39].

Фармакологическая стимуляция холинергической нейромедиации предусматривает активацию биосинтеза и выброса ацетилхолина (холин, лецитин), торможение его распада в синаптической щели (ингибиторы холинэстеразы), активацию рецепторного связывания.

На сьогоднішній день даний підхід (при застосуванні на ранніх стадіях захворювання) в клінічному плані є найбільш ефективним з точки зору гальмування розвитку когнітивних порушень і в найбільшій ступені відображає стратегію патогенетичної терапії.

Однак і тут існує своя диференціація. Вплив на пресинаптичне зв'язування стимуляції біосинтезу ацетилхоліну (холіну, лецитин) в більшості випадків виявляється неефективним [8, 34]. Значно більші надії пов'язані з розробкою селективних агоністів постсинаптичних M1- і N-холінорецепторів, однак до широкого впровадження їх в клінічну практику ще достатньо далеко. Тому найбільш відомим і популярним інструментом фармакотерапії БА сьогодні є інгібітори ацетилхолінастерази (ІАХЕ).

На сьогоднішній день саме ІАХЕ стали єдиною групою лікарських засобів, що задовольняють потреби клінічної практики, тобто здатні надавати клінічно значимий терапевтичний ефект при задовільному рівні побічних дій [1, 40, 41].

Інгібування активності ацетилхолін-розрушувального ферменту — ацетилхолінастерази (АХЕ) має своїм наслідком підвищення синаптичної концентрації медиатора і, відповідно, посилення фізіологічних ефектів, опосередкованих взаємодією ацетилхоліну з постсинаптичними холінорецепторами. Крім того, під впливом ІАХЕ зменшується підвищена активність глутаматергічної нейромедіації і, відповідно, послаблюється друге важливе зв'язане з патогенезом деменцій, пов'язане з надмірною активацією глутаматергічних процесів в мозку [17], а також гальмується утворення амілоїда в мозку, послаблюються запальні процеси, які мають важливе значення при дегенеративній і судинній патології, посилюється перфузія мозку, уповільнюється наростання атрофії коркових структур, тобто препарати ІАХЕ мають специфічний нейропротекторний і нейропластичний ефект [15, 35, 43].

Таким чином, ІАХЕ сьогодні можна розглядати як препарати не тільки замісної, а й патогенетичної, хворобомодифікуючої терапії [15].

Однак перші спроби застосування «класичного» інгібітора АХЕ — фізостигміну — при БА не привели до очікуваних результатів і, крім того, супроводжувалися рядом серйозних побічних ефектів, пов'язаних з гіперактивністю холінергічної системи. Більш оптимістичними виглядали результати застосування іншого інгібітора АХЕ — препарату такрину (тетрагідроаміноакридин), що засвідчувалося позитивним впливом даного засобу на когнітивні функції і поведінкові порушення [8, 29]. В той же час в ряду досліджень не відзначалася жодна з позитивних динамік при застосуванні такрину навіть на найранніх стадіях дементного процесу [23]. Крім того, такрин виявився дуже гепатотоксичним препаратом, а також викликав порушення функцій шлунково-кишкового тракту (рвота, діарея), що часто призводило до відмови від подальшого лікування.

В багатьох випадках недостатня ефективність і побічні ефекти згаданих засобів можуть бути пов'язані з відсутністю їх селективного впливу на ЦНС порівняно з впливом на АХЕ периферических органів.

В зв'язі з цим значні очікування пов'язувалися з впровадженням в клінічну практику селективних інгібіторів АХЕ «нового покоління» — донепезилу, ривастигміну і галантаміну.

Донепезил — пиперидинове похідне, селективно і зворотно інгібує АХЕ і має високу і вибірково тропність до тканин головного мозку.

В порівнянні з іншими селективними ІАХЕ (ривастигміном, галантаміном), донепезил є «чистим» інгібітором ІАХЕ без супутніх ефектів в відношенні зв'язування з холінергічною медіацією (пре- і постсинаптичними) [32], що може сприяти підвищенню безпеки при застосуванні даного препарату, однак також, з фармакологічної точки зору, зужує широту його клініко-фармакологічних ефектів.

При клінічному дослідженні донепезилу в межах БА було виявлено, що даний препарат, крім того, покращує увагу і регуляторні когнітивні процеси, пов'язані з функцією лобних долей, краткосрочну і довгосрочну пам'ять, зорово-просторові і мовні функції [10, 28], але має менш вплив на оперативну пам'ять і орієнтацію. В той же час вплив донепезилу на психоемоційну сферу і поведінкові порушення в багатьох випадках не є клінічно значимим [26, 32], що обмежує його цінність як препарату вибору в лікуванні клінічних форм, супроводжуваних широким спектром психопатологічних порушень.

Що стосується побічних ефектів при лікуванні донепезилом, то всі вони, переважно, пов'язані з проявами гіперактивності холінергічних систем ЦНС і організму в цілому і достатньо типові для всіх препаратів ІАХЕ. Їх можна розділити на дві основні групи:

1) виникають на етапі титрування дози (в основному порушення з боку шлунково-кишкового тракту — нудота, блювання, діарея, диспепсія, а також анорексія, слабкість, головний біль); в більшості випадків вони бувають легкими або помірними і мають транзиторний характер;

2) виникають на етапі підтримуючої терапії (в основному порушення з боку ЦНС — збудження, інсомнія, тривожність; з боку серцево-судинної системи — брадикардія, порушення провідності міокарда; м'язові спазми) [8, 32].

Таким чином, донепезил сьогодні, виходячи з його механізмів дії і досвіду застосування в фармакотерапії деменцій, слід розглядати як ефективний «чистий» «активатор» когнітивних процесів, але з дуже обмеженим впливом на супутню симптоматику в межах деменцій.

Ривастигмін є карбаматним похідним з більш широким механізмом дії. Даний препарат, крім впливу на ІАХЕ, також інгібує дію ферменту ацетилхолінастерази (БХЕ), що викликає, по сучасним даним, важливу, хоча і не до кінця з'ясовану роль в процесах утворення бета-амілоїда при БА [27, 37]. Ривастигмін має, в цілому, порівняно високу ефективність з донепезилом в відношенні впливу на когнітивну сферу, однак при цьому більш виражено покращує увагу і орієнтацію, а також має, в ряду випадків, нормалізуючий вплив на поведінку пацієнтів з різними

формами деменцій, підвищує рівень повсякденної активності і здатність до самообслуговування [21, 46].

В цілому, за прийнятими критеріями ефективності антидементних засобів, ривастигмін повністю відповідає параметрам оптимальності вибору. Однак за критерієм безпеки даний препарат поступає іншим ІАХЕ, оскільки при його застосуванні відзначається максимальна частота побічних ефектів серед препаратів даної групи [26, 38]. При цьому найбільш часті гастроінтестинальні ускладнення, нерідко досить виражені — тошнота, блювота, діарея, анорексія, біль у животі, а також головний біль і головокружіння [26], що може бути причиною відмови від лікування і, в кінцевому підсумку, збільшення навантаження на членів сім'ї та обслуговуючий персонал.

Галантамин — це природне сполучення — алкалоїд, що належить до клубнеї та цвітної деяких видів підсніжника (*Galanthus*). Серед препаратів ІАХЕ галантамин характеризується особливостями впливу на холінергічні процеси і, зокрема, своєрідним, властивим тільки даному засобу дією в відношенні нікотинічних Н-холінергів.

Під впливом галантаміна підвищується чутливість до пре- та постсинаптичних Н-холінергів як до природного медиатора — ацетилхоліну, відбувається активація рецептор-ефекторних реакцій, а також посилюється викид ацетилхоліну з нервового волокна в синаптичну щільність [25, 36, 45].

Крім того, важливою стороною механізму дії галантаміна, не властивою іншим ІАХЕ, слід вважати такі клітинні ефекти як затримання процесу апоптозу нейронів та зниження утворення та накопичення бета-амілоїда в нейронах. В результаті, багато фармакологічних властивостей галантаміна не характерні для одного з відомих ІАХЕ.

В той же час доказальна база ефективності галантаміна при БА та СД поступає такою для донепезилу та ривастигміну внаслідок обмеженої кількості клінічних випробувань даного препарату, проведених в сучасному форматі рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, та непереконливості отриманих результатів. Хоча сьогодні існують певні свідчення ефективності галантаміна в терапії БА [30, 33] та СД [31], слід зазначити, що в цілому сфера його клінічного впливу обмежена впливом на когнітивні функції, не торкаючись психоемоційних та поведінкових розладів, що зменшує можливості застосування галантаміна при деменціях порівняно з ривастигміном, однак дозволяє порівняти їх з такими для донепезилу. Крім того, при застосуванні галантаміна досить часто зустрічаються такі побічні ефекти як диспептичні розлади, гіпотензія та порушення провідності міокарда [38], що ускладнює досягнення терапевтичного ефекту та ускладнює досягнення терапевтичного ефекту.

Таким чином, незважаючи на те, що ІАХЕ сьогодні залишаються найбільш обґрунтованими та потрібними інструментами фармакотерапії деменцій, існують певні обмеження як фармакологічного, так і клінічного плану, пов'язані з їх практичним застосуванням. Ці обмеження визначаються:

а) відносною вузькістю механізмів дії та, відповідно, клініко-фармакологічних ефектів;

б) проблемами, пов'язаними з безпекою фармакотерапії.

В зв'язі з цим, цілком оправданий інтерес дослідників та клініцистів до можливостей лікарських засобів, що володіють всіма перевагами селективних ІАХЕ, але при цьому характеризуються мультимодальністю механізмів дії та більш сприятливими параметрами безпеки. Таким засобом можна назвати Нейромідин (аміридин).

Нейромідин — препарат з групи похідних амінопіридину (міжнародна непатентована назва — Ipidacrine, іпідакрин) — модулятор нейропластичності. Виробляється на АО «Олайнфарм» (Латвія). Підприємство має сертифікат належної виробничої практики Європейського Союзу (GMP). Слід підкреслити, що Нейромідин — це оригінальний препарат іпідакрину, на якому була отримана вся доказальна база ефективності цього препарату в клінічній неврології. Це єдиний препарат, який діє на всі ланки в ланці процесів, що забезпечують проведення збудження в ЦНС, і при цьому активно проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Крім того він безпечний при тривалому застосуванні. Спектр його фармакологічної активності характеризується наявністю унікального комплексного дії, особливо важливої з точки зору фармакотерапії сенильних деменцій [5].

В основі дії Нейромідину лежить своєрідна фармакологічна комбінація — блокада калієвих мембранних каналів та інгібування АХЕ [14].

Як відомо, іони калію грають ключову роль в реполяризації мембрани після досягнення потенціалу дії (за рахунок реполяризаційної фази) і, відповідно, продовжується активація іннервованих органів. Крім того Нейромідин має вибірково селективну дію на калієві канали, а саме впливає на замкнений калієвий ток і, крім того, його блокуючий ефект характеризується достатньою тривалістю. Даний ефект Нейромідину безпосередньо визначає його активуючий вплив на пресинаптичні холінергічні процеси, зокрема стимуляцію викиду ацетилхоліну в синаптичну щільність.

Іншим визначальним ефектом Нейромідину — об'єктивне збільшення активності АХЕ. Сила АХЕ-дії Нейромідину *in vitro* порівнянна з найбільш потужними анти-АХЕ засобами — фізостигміном та неостигміном. Однак *in vivo* ця активність Нейромідину значно менш виражена, ніж у згаданих засобів, за рахунок особливостей його впливу на фермент. Нейромідин реагує не з активним центром молекули АХЕ, як фізостигмін, а з фермент-субстратним комплексом. При цьому сила його АХЕ-ефекту цілком достатня для реалізації клінічно значимого анти-АХЕ дії, але можливість розвитку небажаних побічних ефектів та ризику передозування значно зменшується.

Крім того, дуже важливим властивістю Нейромідину є його виражене інгібувальне вплив в відношенні до ацетилхоліну-розрушаючого ферменту — бутирхілінестерази [14]. Якщо в нормі даний фермент бере участь в регуляції обміну ацетилхоліну

в мозге в незначительной степени, то при БА отмечается почти 2-кратное увеличение его концентрации в ЦНС. По современным представлениям, БХЭ играет важную роль в формировании сенильных амилоидных бляшек — основного нейроморфологического субстрата БА, а лечебная стратегия, направленная на блокаду активности БХЭ, рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений фармакотерапии БА [37].

Наконец, Нейромидин оказывает комплексное модулирующее влияние и на постсинаптические М-холинорецепторы как через увеличение активности синаптической концентрации ацетилхолина и, соответственно, стимуляцию рецепторного связывания, так и путем мембранного компонента действия — повышая длительность потенциала действия на нейрональной постсинаптической мембране. В целом, Нейромидин за счет способности блокировать калиевую проницаемость мембраны и временно ингибировать АХЭ обладает уникальным свойством многоуровневой нейропротекции в отношении холинергических нейронов, что предупреждает нейродегенеративный процесс, вызванный развитием глутамат-зависимой эксайтотоксичности и способствует стимуляции реакций нейропластичности, лежащих в основе когнитивного функционирования [11].

В результате Нейромидин обладает комплексным синаптическим холинергическим действием, а именно: 1) активизирует пресинаптическое звено; 2) увеличивает выброс медиатора в синаптическую щель; 3) уменьшает разрушение медиатора под действием АХЭ; 4) снижает активность БХЭ; 5) повышает активность постсинаптических рецепторных структур [5, 9].

Однако, эффекты Нейромидина не ограничиваются только холинергической нейромедиацией. Доказано, что в результате действия данного препарата отмечается ингибирование обратного захвата дофамина и серотонина [4], т. е. свойство, присущее препаратам антидепрессантов. Возможно, с данным механизмом связано некоторое смягчение депрессивной симптоматики, весьма частой при БА, под влиянием Нейромидина. И хотя роль других нейротрансмиттерных систем (кроме холинергической) в патогенезе когнитивной недостаточности и поведенческих нарушений при БА остается недостаточно выясненной, очевидно, что возникающий при данной патологии нейромедиаторный дисбаланс вносит свой вклад в симптоматику БА, учитывая значение, в частности, дофамина в обеспечении когнитивных функций [42]. Поэтому применение лекарственных средств, обладающих комплексным, мультимодальным воздействием на нейромедиаторные системы мозга, является реальной перспективой оптимизации лечебной стратегии при различных формах деменций [8, 32].

Наконец, специфическим для Нейромидина и исключительно важным в плане фармакотерапии деменций является непосредственный стимулирующий эффект в отношении базовых механизмов активации процессов нейропластичности, в частности повышение концентрации маркера нейропластичности — мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови [11]. Упомянутый механизм несвойствен другим холинергическим средствам, в том числе препаратам ИАХЭ, и позволяет говорить о вовлечении нейротрофических процессов в ЦНС в фармакологическую регуляцию когнитивных функций. В этом же контексте следует рассматривать наличие у Нейромидина модулирующего

влияния на процессы диашиза — комплекса патологических реакций, развивающихся на удалении от места основного очага поражения нейрональных и глиальных структур в ЦНС [11], что может играть клинически значимую роль с точки зрения профилактики распространения очага нейродегенерации и/или ишемии на другие регионы ЦНС.

Таким образом, становится ясным, что, несмотря на формальное отнесение Нейромидина к группе ИАХЭ, собственно анти-АХЭ действие служит только одним из компонентов комплексного антиамнестического и когнитивного действия этого препарата.

В эксперименте при использовании различных моделей амнезии Нейромидин проявил выраженные антиамнестические свойства, благоприятное влияние как на первичный процесс обучения, так и на сохранение полученных навыков [47], причем в большей степени это действие было выражено у старых животных [14]. Данное обстоятельство подчеркивает наличие у Нейромидина влияния именно на фундаментальные механизмы возрастных нарушений высших психических функций, являющихся основой последующего развития деменции [5].

Клинические испытания Нейромидина при деменциях различного генеза подтвердили теоретическое обоснование его эффективности. Так, при курсовом применении данного средства (от 4 месяцев до 1 года) сначала фиксируется торможение прогрессирования заболевания; в дальнейшем отмечаются признаки восстановления мнестических функций, особенно оперативной памяти, которая в наибольшей степени страдает при старении и деменциях, а также улучшение способности к самообслуживанию и повышение спонтанной активности; в меньшей мере, но также достоверно улучшаются речевые функции [3, 8, 9]. Признаки клинического улучшения по оценкам с использованием различных психометрических шкал (CGI, ADAS-cog, MMSE, PSMS и др.) наблюдаются уже через 2—3 месяца приема препарата. При этом выявляется четкое дозозависимое действие — наибольшая эффективность Нейромидина достигается при его применении в достаточно больших дозах — 80 мг/сутки, и менее выраженная — в дозе 40 мг/сутки [8]. Особо актуальным представляется благоприятное влияние длительного приема Нейромидина (до 1 года и более) на темпы прогрессирования синдрома слабоумия, которые в данном случае существенно замедлялись [3].

Следует подчеркнуть, что эффективность терапии Нейромидином при сопоставимых по выраженности клинических проявлениях слабоумия выше у больных с СД по сравнению с БА [14]. Это, однако, не свидетельствует о какой-либо преференции Нейромидина в отношении влияния на развитие сосудистых форм, а скорее свидетельствует о более сложном и комплексном патогенезе развития БА (где, как известно, существенное значение приобретают не контролируемые фармакотерапией генетические механизмы) и, соответственно, о значительно больших проблемах при лечении последней. На современном уровне развития неврологии и психиатрии даже минимальная коррекция психического статуса таких больных является существенным позитивом проводимой фармакотерапии. В то же время, учитывая медицинскую и социальную значимость именно СД в отечественной неврологии, применение лекарственного средства с доказанной эффективностью именно при данной форме патологии

представляется особенно актуальным. Здесь особенно уместно подчеркнуть, что традиционные препараты ИАХЭ, по данным ряда исследований, именно при СД во многих случаях оказываются недостаточно эффективными [13, 24, 44].

Весьма перспективным представляется и применение Нейромидина при более мягких нарушениях когнитивной сферы, не достигающих клиники синдрома слабоумия при деменциях. Продемонстрирована эффективность данного препарата при синдроме умеренных когнитивных расстройств сосудистой природы на почве хронической ишемии мозга [12], в постинсультном периоде [18], при диабетической энцефалопатии [20] и рассеянном склерозе [16]. В данном контексте необходимо отметить комплексность клинических эффектов Нейромидина, коррекцию под его влиянием всех основных компонентов когнитивной сферы — памяти, внимания, концентрации, психической активности, абстрактного мышления и конструктивных способностей. Подобное действие не характерно для препаратов селективных ИАХЭ, что еще раз подчеркивает значение мультимодальных механизмов действия Нейромидина в реализации его клинических эффектов.

Важнейшим преимуществом Нейромидина по сравнению с препаратами ИАХЭ является наличие в его спектре действия как центральных, так и периферических эффектов, где ведущую роль играет именно блокада калиевого мембранного тока, т. е. механизм, отсутствующий у препаратов ИАХЭ. Благодаря этому Нейромидин успешно применяется у пациентов с разнообразными поражениями периферической нервной системы — диабетической нейропатией, дорсопатией, ишемической нейропатией и т. д. [5, 9, 14]. Учитывая преимущественно возраст-зависимый характер упомянутых форм нейропатической патологии и частоту их сочетания с различными типами когнитивных нарушений в пожилом и старческом возрасте, представляется оптимальной возможностью с помощью одного препарата — Нейромидина — решать одновременно несколько важных клинических задач у пациентов с различными формами деменций, коморбидных с поражениями периферической нервной системы.

Наконец, важно отметить, что по сравнению с другими препаратами ИАХЭ Нейромидин обладает существенно более благоприятными характеристиками безопасности. Отдельные побочные реакции в форме перевозбуждения холинергической системы (гиперсаливация, тошнота, головокружение) и аллергических высыпаний наблюдаются редко и, как правило, не требуют отмены препарата, а только коррекции дозы. Характерные для других ИАХЭ осложнения со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы для Нейромидина несвойственны.

Таким образом, суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что сегодня основой фармакотерапии синдрома слабоумия при БА и СД остается холинергическая терапия, и в частности — препараты ИАХЭ. Также следует еще раз подчеркнуть необходимость максимально раннего назначения данных средств, т. е. на начальной стадии развития деменции, когда есть надежда на реальное замедление прогрессирования клинической картины заболевания.

Наиболее перспективным в этом плане представляется Нейромидин. Следует еще раз подчеркнуть, что Нейромидин — единственный препарат, обладающий комплексным мультимодальным действием в отноше-

нии проведения возбуждения в холинергических сигналах ЦНС. Дальнейшее накопление опыта применения данного препарата при деменциях различного генеза позволит оптимизировать стратегию фармакотерапии одной из ведущих форм патологии в современном обществе.

#### Список литературы

1. Бачинская Н. Ю. Холинергическая терапия при болезни Альцгеймера // Семейная медицина. 2004. № 2. С. 54—57.
2. Распространенность деменции среди жителей г. Киева старшего возраста, скрининговое исследование 2001—2002 гг. / Безруков В. В., Полюхов А. М., Бачинская Н. Ю. [и др.] // Таврический журнал психиатрии. 2004. Т. 8, № 1. С. 47—51.
3. Букатина Е. Е., Григорьева И. В., Сокольчик Е. И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1991. № 9. С. 53—58.
4. Буров Ю. В., Байманов Т. Д., Робакидзе Т. Н. Влияние амиридина и такрина на обратный захват нейромедиаторов в условиях экспериментальной патологии памяти // Бюл. экперим. и мед. 1995. № 5. С. 512—514.
5. Бурчинський С. Г. Препарат Нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки. 2002. № 5—6. С. 37—42.
6. Бурчинський С. Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії // Рац. фармакотер. 2010. № 2. С. 30—33.
7. Волошин П. В., Міщенко Т. С., Дмитрієва О. В. Судинна деменція // Мистецтво лікування. 2004. № 5. С. 36—40.
8. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва : Пульс, 2003. 320 с.
9. Нейромидин в клинической практике / Дамулин И. В., Живолупов С. А., Зайцев О. С. [и др.]. Москва : МИА, 2016. 64 с.
10. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера / Жариков Г. А., Калын Я. Б., Колыхалов И. В. [и др.] // Болезнь Альцгеймера и старение: материалы III Российской конференции / под ред. С. И. Гавриловой. Москва : Пульс, 2003. С. 76—87.
11. Живолупов С. А., Самарцев И. Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 4. С. 78—83.
12. Захаров В. В., Головова М. С. Опыт применения Нейромидина в лечении сосудистых когнитивных нарушений // Ліки України. 2009. № 2. С. 97—101.
13. Камчатнов П. Р. Возможности применения экстракта гинкго билоба в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 5. С. 51—56.
14. Лаврецкая Э. Ф. Нейромидин (амиридин): новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем. Киев, 2002. 39 с.
15. Левада О. А. Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // NeuroNews. 2006. № 1. С. 18—22.
16. Литвиненко Н. В. Пінчук В. А., Силенко Г. Я. Ефективність Нейромідину в комплексній терапії когнітивних розладів у пацієнтів із рецидивно-ремітучим розсіяним склерозом // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 4. С. 130—132.
17. Сучасні підходи до лікування хвороби Альцгеймера / Маньковский М. Б., Бачинська Н. Ю., Демченко О. В. [та ін.] // Актуальні проблеми когнітивних порушень при старінні: матеріали наук.-практ. семінару. Київ, 20—21 квітня 2006 р. Київ, 2006. С. 52—73.
18. Мищенко Т. С., Шестопалова Л. Ф., Мищенко В. Н. Нейромидин в терапії когнітивних порушень у постінсультних больных // Український вісник психоневрології. 2008. Т. 16, вип. 3. С. 12—15.
19. Мищенко Т. С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром // NeuroNews. 2009. № 2/1. С. 6—9.
20. Пашковська Н. В., Пашковський В. М. Динаміка когнітивних функцій, церебральної гемодинаміки та функціонального стану ендотелію у хворих на діабетичну енцефалопатію під впливом лікування Нейромідином // Український вісник психоневрології. 2012. Т. 20, вип. 4. С. 17—20.

21. Преображенская И. С., Яхно Н. Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006. Т. 106, № 11. С. 33—38.
22. Фойгт Н. А. Тривалість життя в похилому віці: еволюція, сучасність, перспективи. Київ, 2002. 298 с.
23. Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 2001. 852 p. Published Online: 18 Apr 2002. DOI: 10.1002/0470846453.ins.
24. Amenta F., Di Tullio M. A., Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies // Clin. Exp. Hypertens. 2002. Vol. 24 (7—8). P. 697—713.
25. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors / Arias E., Ales E., Gabilan N. H. [et al.] // Neuropharmacology. 2004. Vol. 46. P. 103—114.
26. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. CD005593.
27. Bullock R., Ritchie C. W. Cholinesterase inhibitors: long-term studies // Therapeutic strategies in dementia. Oxford: Clin. Publ., 2007. P. 13—22.
28. The effect of donepezil in Alzheimer's disease: results from a multinational trial / Burns A., Rossor M., Hecker J. [et al.] // Dementia Cognitive Geriatr. Disord. 1999. Vol. 10. P. 237—244.
29. Guidelines for managing Alzheimer's disease / Cummings J. L., Frank J. C., Cherry D. [et al.] // Amer. Fam. Physician. 2002. Vol. 65. P. 2525—2534.
30. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology / Doody R. S., Stevens J. C., Beck C. [et al.] // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 1154—1166.
31. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial / Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S. [et al.] // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1283—1290.
32. Farlow M. R., Cummings J. L., Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // Amer. J. Med. 2007. Vol. 120. P. 388—397.
33. Galantamine maintenance ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease / Galasco D., Kershaw P. H., Schneider L. [et al.] // J. Amer. Geriatr. Soc. 2004. Vol. 52. P. 1070—1076.
34. Gauthier S. Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives // Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 2001. Vol. 25. P. 73—89.
35. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors / Gauthier S., Emre M., Farlow M. R. [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. 2003. Vol. 19. P. 707—714.
36. Galantamine and nicotine have a synergistic effect on inhibition of microglial activation induced by HIV-1gp120 / Giunta B., Ehrhart J., Townsend K. [et al.] // Brain Res. Bull. 2004. Vol. 64. P. 165—170.
37. Greig N. H., Lahiri D. K., Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy // Int. Psychogeriatr. 2002. Vol. 14, suppl. 1. P. 77—91.
38. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis / Hansen R. A., Gartlehner G., Webb A. P. [et al.] // Clin. Interv. Aging. 2008. Vol. 3. P. 211—225.
39. Hock C. Biochemical aspects of dementia // Dial. Clin. Neurosci. 2003. Vol. 5. P. 27—34.
40. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials / Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. P. [et al.] // Brit. Med. J. 2005. Vol. 331. P. 321—327.
41. McKnight C. Switching cholinesterase inhibitors // Geriatrics Aging. 2007. Vol. 10. P. 158—161.
42. Mehta M. A., Riedel W. J. Dopaminergic enhancement of cognitive function // Curr. Pharm. Des. 2006. Vol. 12. P. 2487—2500.
43. Mendez M. F., Cummings J. L. Dementia. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. 654 p.
44. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approach or need for re-evaluation? / Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. [et al.] // J. Neurol. Sci. 2007. Vol. 257. P. 264—269.
45. Galantamine is an allosterically potentiating ligand of neuronal nicotinic but not of muscarinic acetylcholine receptors / Samochocki M., Hoffe A., Fehrenbacher A. [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. Vol. 305. P. 1024—1036.
46. Weintraub D., Somogyi M., Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis // Amer. J. Alz. Dis. Other Demen. 2011. Vol. 26. P. 443—449.
47. Ameliorative effects of the centrally active cholinesterase inhibitor, NIK-247, on impairment of working memory in rats / Yamamoto T., Ohno M., Kitajima I. [et al.] // Physiol. Behav. 1993. Vol. 53. P. 5—10.

Надійшла до редакції 14.09.2016 р.

**БУРЧИНСКИЙ Сергей Георгиевич**, кандидат медицинских наук, профессор, заведующий отдела информационного анализа Государственного учреждения «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев, Украина; e-mail: bsg@geront.kiev.ua

**BURCHINSKY Sergiy**, MD, PhD, professor, Head of the Department of Information Analysis of State Institution "D. F. Chebotarev's Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: bsg@geront.kiev.ua