

Использование донепезила (Алзепила) в неврологической практике

И.В. Дамулин

Кафедра нервных болезней I МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются механизмы действия и клинический эффект селективного ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила (Алзепил, производство компании Эгис, Венгрия). Подчеркивается, что в настоящее время показана способность этого препарата действовать не только симптоматически, улучшая когнитивные и поведенческие функции у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), но и влиять на механизмы развития этого заболевания. Препарат показал свою эффективность при БА, сосудистой деменции, болезни диффузных телец Леви. Помимо деменции донепезил используется и при умеренных когнитивных расстройствах. Препарат характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова: деменция, умеренные когнитивные расстройства, лечение, донепезил.

Проблема когнитивных нарушений является одной из наиболее актуальных в современной неврологии. Среди причин, приводящих к расстройствам высших мозговых функций, наиболее часто встречается болезнь Альцгеймера (БА). Это заболевание, относящееся к первично-дегенеративным деменциям, характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных функций, в первую очередь памяти, и развитием поведенческих расстройств [1–3]. БА является наиболее частой причиной деменций в пожилом и старческом возрасте – она диагностируется у 50–60 % больных с деменцией. Среди лиц старше 65 лет БА встречается в 10–15 % случаев, старше 80 лет – почти у 20 %.

Патоморфологическая картина БА характеризуется церебральной атрофией с уменьшением объема и массы мозга, атрофией извилин коры, расширением корковых борозд и желудочковой системы. Однако нередко макроскопические изменения, особенно на начальных этапах заболевания, сопоставимы с изменениями, обусловленными нормальным старением. При БА в наибольшей степени атрофический процесс захватывает теменную, височную и лобную доли. Предполагают, что у пациентов с БА и психотической симптоматикой в патологический процесс более значительно вовлекаются височные отделы.

Несмотря на то что при БА имеются повреждения нескольких нейромедиаторных систем, особую роль в патогенезе этого заболевания имеет центральный ацетилхолинергический дефект в корковом веществе полушарий головного мозга и в гиппокампе [14]. Именно с нарастанием этого дефекта связано прогрессирующее развитие столь характерных для клинической картины БА нарушений памяти и других когнитивных функций. Степень ацетилхолинергического дефицита в корковых отделах тесно связана с уменьшением количества нейронов в базальных отделах головного мозга, особенно в области базального ядра Мейнерта, где располагаются продуцирующие ацетилхолин нейроны. Помимо этого при БА в

корковых отделах уменьшается и количество холинергических рецепторов.

В настоящее время селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы рассматриваются в качестве одного из ведущих методов терапии БА (как препараты «первой линии») [14, 28]. Основанием для применения этой группы препаратов при БА является тот факт, что после высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей аксонов значительная его часть утилизируется именно этим ферментом, приводя таким образом к весьма кратковременному действию ацетилхолина на постсинаптические рецепторы. Однако при использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы даже небольшое количество ацетилхолина может действовать на рецепторы постсинаптической мембраны и на близрасположенные клеточные элементы.

Донепезил был вторым после такрина центральным ингибитором ацетилхолинэстеразы, введенным в клиническую практику. В США этот препарат был одобрен FDA для применения при легкой и умеренной деменции при БА в 1996 г. [14] и начал использоваться по данным показаниям с 1997 г. [39]. С 2006 г. донепезил используется также при тяжелой деменции при БА [14].

Этот препарат является селективным обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы и характеризуется наличием минимальных холинергических побочных эффектов, преимущественно со стороны желудочно-кишечной системы [18, 39], при этом не обладающим гепатотоксичным действием, столь характерным для такрина [16]. Помимо гастроинтестинальных расстройств на фоне приема донепезила, у некоторых больных может возникать повышенная утомляемость, крампи, головные боли [18]. При этом препарат не вызывает брадикардию, хотя на фоне его приема может и отмечаться некоторое урежение частоты сердечных сокращений [18].

Донепезил селективно ингибирует ацетилхолинэстеразу, а не бутирилхолинэстеразу (что объясняет его лучшую переносимость, чем других ингибиторов ацетилхолинэстеразы), и обладает более значительной селективностью действия в отношении ацетилхолинэстеразы, чем такрин и физостигмин, как *in vitro*, так и *in vivo* (в последнем случае – по результатам экспериментов на крысах) [18]. Его активность в отношении ацетилхолинэстеразы примерно в 1000 раз выше, чем в отношении бутирилхолинэстеразы [25]. При использовании донепезила уровень экстрацеллюлярного ацетилхолина в гиппокампе и коре головного мозга повышается более значительно, чем при использовании такрина. Помимо этого, в коре увеличивается уровень экстрацеллюлярного норадреналина и дофамина, уровень серотонина не меняется. Как показали результаты экспериментальных исследований, донепезил более существенно, чем такрин, улучшает когнитивные функции и внимание [18].

Следует заметить, что, по некоторым экспериментальным данным, дополнительным механизмом дей-

ствия донепезила может быть его способность повышать плотность Н-холинорецепторов в коре головного мозга [14]. Последнее представляется весьма важным, поскольку при БА имеется уменьшение числа постсинаптических Н-холинергических рецепторов, с дисфункцией которых в определенной мере связывают нарушения памяти и снижение способности к обучению. Это уменьшение количества Н-холинергических рецепторов при БА отмечается уже на начальных стадиях заболевания, наиболее значительно – в височных и лобных отделах головного мозга. Действие на пресинаптические Н-холинергические рецепторы приводит к активации других нейротрансмиттерных систем, дефицит которых имеется при этом заболевании, а также уменьшает токсическое действие бета-амилоида на нейроны [9].

Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается уже через 2,4–4,4 часа после его однократного приема, что несколько дольше, чем у других ингибиторов ацетилхолинэстеразы [18, 25]. Абсорбция препарата не зависит от приема пищи [18, 25]. Наличие печеночной или почечной недостаточности существенного влияния на фармакокинетику донепезила не оказывает [18]. Длительный период полужизни в плазме крови (около 70 часов) не только обеспечивает его преимущество, связанное с возможностью однократного назначения в течение суток, но и приводит к медленному достижению постоянной концентрации в крови, обычно за период от двух до трех недель [39]. Длительность периода полужизни и простота назначения препарата выгодно отличает его от других ингибиторов ацетилхолинэстеразы [25]. Препарат используется в суточной дозе 5 или 10 мг. Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течение не менее четырех недель, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии. Через месяц, в случае хорошей переносимости, дозу донепезила можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной рекомендуемой суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать неопределенно долго до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. Он наступает при ингибировании ацетилхолинэстеразы (обычно ее измеряют в эритроцитах – в качестве суррогатного маркера) на 60 % и более, и достигает плато – при ингибировании на 80–90 % [25]. Снижение активности ацетилхолинэстеразы при использовании донепезила в дозе 5 мг/сут составляет 63,7 %, в дозе 10 мг/сут – 77,3 % [25]. Следует отметить важность однократного приема препарата для больных и лиц, осуществляющих за ними уход. Пациенты с деменцией нередко не только забывают вовремя принять назначенный препарат или совсем пропустить его прием, но также могут принять и большую, чем предписано врачом, дозу, что чревато возникновением выраженных побочных эффектов. Частота нарушений режима приема лекарственных препаратов у пациентов с БА по мере прогрессирования заболевания возрастает, достигая 75 %. Однако упрощение режима приема, в частности однократный прием препарата, вместо двукратного снижает эту цифру на 10–20 %.

При БА статистически значимое улучшение в состоянии, которое оценивалось по шкале ADAS-cog, было отмечено после 12 недель терапии у больных, получавших донепезил в суточной дозе 5 мг [46]. Следует заметить, что шкала ADAS-cog наиболее часто используется при БА и рассматривается как стандарт при проведении клинических исследований эффективности терапии при этом заболевании [40]. Улучшение в состоянии больных коррелирует с концентрацией донепезила в сыворотке крови и степенью ингибирования ацетилхолинэстеразы в эритроцитах [18].

В других исследованиях продолжительностью 12–15 недель [47], в том числе российских [59], и 24 недели [10, 48] было продемонстрировано положительное влияние этого препарата на когнитивную сферу и активность в повседневной жизни. У больных было отмечено уменьшение выраженности поведенческих расстройств, параллельно этому снижалась степень психологической нагрузки на лиц, ухаживающих за ними [31]. Важность уменьшения некогнитивных нарушений у пациентов с БА сомнений не вызывает, при этом на фоне терапии донепезилом отмечается существенное снижение этих расстройств [26]. Сравнительная оценка донепезила с еще одним ингибитором ацетилхолинэстеразы – галантамином, проведенная в 14 европейских центрах, показала более значительную клиническую эффективность донепезила, при том что он в два раза реже вызывал побочные реакции [30]. Сравнение донепезила с ривастигином показало, что при практически одинаковой клинической эффективности (достоверных отличий между группами больных, получавшими эти препараты, по шкале ADAS-cog и MMSE выявлено не было) на фоне терапии донепезилом побочные реакции возникают в два раза реже [56]. При этом максимально переносимую дозу препарата, которая, собственно, и определяет лучший эффект, удалось достигнуть у 87,5 % больных, получавших донепезил, и лишь у 47,3 % – получавших ривастигмин [56]. Необходимо проведение дальнейших сравнительных исследований в целях получения ответа на вопрос о преимуществах и недостатках этих препаратов [28, 35, 41].

Обнадеживающие данные были получены и при длительных исследованиях. В плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 12 месяцев, проведенном в скандинавских странах, был продемонстрирован положительный эффект донепезила, который назначался в дозе 10 мг/сут, не только на общее состояние больных, но и на прогрессирование когнитивного дефекта [57]. Последующее исследование продолжительностью три года показало, что поддержка в назначении донепезила при БА может приводить к снижению его положительного влияния на когнитивную сферу больных [58]. В исследовании продолжительностью 48 месяцев была также показана способность препарата замедлять прогрессирование БА [49]. Была отмечена способность донепезила при длительном назначении (в этом исследовании – в течение года) снижать на 38 % по сравнению с плацебо вероятность ухудшения общего состояния больных [38].

Положительная динамика в состоянии больных подтверждается и данными позитронной эмиссионной томографии, свидетельствующими об увеличении активности ацетилхолинергической активности в корковых отделах головного мозга [52]. Важно заметить, что даже в случае клинически неяркого положительного эффекта в начале терапии продолжение приема донепезила может приводить к уменьшению выраженности прогрессирования БА – во всяком случае, у пациентов, продолжающих принимать этот препарат, отмечена более высокая оценка по шкалам, оценивающим когнитивные функции, чем у тех больных, которые получали плацебо [29]. В то же время существуют определенные маркеры «не отвечающих» на терапию пациентов – так, например, считается, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы не дают существенного улучшения у пациентов с выраженной атрофией височных долей по данным количественной оценки результатов компьютерной томографии (КТ) [14]. Однако снижение регионарного мозгового кровотока в правой орбито-фронтальной коре является маркером лучшего ожидаемого эффекта от лечения донепезилом [14].

Следует заметить, что донепезил эффективен не только при легкой и умеренной БА, но и на тяжелой стадии этого заболевания [7, 14, 21, 28, 41]. При этом отмечается не только уменьшение исходно весьма тяжелого когнитивного дефекта, но и улучшение общей оценки состояния больных [7]. Фармакоэкономические исследования показывают уменьшение затрат со стороны ухаживающего за пациентами персонала или родственников в случае проведения терапии донепезилом [22]. Любопытно заметить, что клинический эффект донепезила разнится в зависимости от того, в какой этнической группе он применяется. Так, исследование, проведенное в Японии, показало значительную эффективность этого препарата, назначаемого даже в небольших дозах, что может быть связано с низкой частотой встречаемости гена $\epsilon 4$ -аполипопротеина Е и различиями в активности ферментов, метаболизирующих ингибиторы ацетилхолинэстеразы (в частности, цитохром Р450 2D6) в этой популяции [35]. В Японии препарат рекомендуется к использованию в меньших дозах, чем в других странах [18].

Рассматривая терапию ингибиторами ацетилхолинэстеразы, к которым и относится донепезил, важно подчеркнуть необходимость проведения ее постоянно, ибо даже так называемые «лекарственные каникулы» продолжительностью от трех до шести месяцев (когда пациенты препарат не получают) могут сопровождаться нарастанием как когнитивных, так и поведенческих расстройств [26, 39]. Как указывалось выше, препараты этой группы способны положительно влиять на такие некогнитивные расстройства, как апатия, психозы и другие нарушения [40]. В частности, в результате приема донепезила у пациентов с умеренной/тяжелой БА уменьшается выраженность депрессии, дисфории, тревоги [23].

Исследование, проведенное в Германии, показало, что у пациентов с БА в случае перехода на донепезил от других «антидементных» препаратов, включая мемантин и гинкго билоба (использование которых было прекращено вследствие неэффективности или появления побочных реакций), удается добиться улучшения в состоянии как когнитивных функций, так и показателей, отражающих качество жизни [32].

Следует отметить, что переключение пациентов с мемантина на донепезил должно проводиться постепенно как в части отмены мемантина, так и в части титрации дозы донепезила, т. е. начинать лечение донепезилом следует с 5 мг/сут, и в случае хорошей переносимости, повышать дозу до 10 мг/сут. Снижать мемантин в случае неэффективности до полной отмены также следует постепенно, например по 10 мг в неделю. Отмену мемантина следует ускорить в случае развития побочных эффектов. Сходное по дизайну исследование, проведенное в пяти европейских странах, показало, что у пациентов, ранее получавших монотерапию мемантином и отказавшихся от его приема вследствие отсутствия эффекта или выраженных побочных реакций, назначение донепезила приводит к улучшению в когнитивном статусе через 12 недель терапии [50]. В практической деятельности нередко используется комбинированное применение донепезила с мемантином, подобная комбинация двух препаратов рассматривается как весьма перспективная и хорошо переносится больными [40, 41], хотя окончательного ответа о преимуществах такой терапии пока нет [14]. В настоящее время в европейских странах проводится многоцентровое исследование, которое должно ответить на вопрос, какой из режимов терапии более эффективен – монотерапия донепезилом или мемантином или их сочетанное применение.

Донепезил не следует рассматривать как препарат, обладающий только симптоматическим эффектом. Имеются экспериментальные данные, свидетельст-

вующие о нейропротективных свойствах этого препарата. Было показано, что донепезил способен уменьшать повреждение корковых нейронов, обусловленное глутаматергической эксайтотоксичностью, а также предотвращать гибель нейронов, связанную с механизмом апоптоза [53]. Кроме того, в эксперименте была показана способность донепезила защищать корковые нейроны от токсического действия бета-амиоида [6].

У пациентов с БА в результате терапии донепезилом происходит менее значительное уменьшение в объеме гиппокампа по сравнению с больными, получающими плацебо [14, 34]. Высказывается предположение, что в основе нейропротективного эффекта при БА может лежать влияние этого препарата на процессы отложения бета-амиоида [34]. Имеются и клинические исследования, подтверждающие способность донепезила замедлять прогрессирование БА – во всяком случае, пациенты, получавшие донепезил в эффективной дозе (5–10 мг/сут) в течение по меньшей мере 9–12 месяцев, в более поздние сроки не нуждаются в госпитализации в дома инвалидов [24]. В настоящее время считается, что необходимы дальнейшие исследования, способные оценить влияние ингибиторов ацетилхолинэстеразы, к которым относится донепезил, на прогрессирование БА [28].

ДОНЕПЕЗИЛ ПРИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

В последнее время все большее внимание исследователей привлекают когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции – так называемые умеренные когнитивные расстройства. Подчеркивается значительная распространенность этих нарушений в популяции [37]. Важность выделения умеренных когнитивных нарушений крайне важна с практической точки зрения, поскольку на этой стадии могут быть наиболее эффективными терапевтические мероприятия. Распространенность умеренных когнитивных расстройств достигает 10 % среди лиц старше 65 лет, и у 10–15 % из них в течение года возникает развернутая клиническая картина БА [43]. Среди пациентов, обращающихся в «Клиники памяти», больные с умеренными когнитивными расстройствами составляют около 40 % [54].

Донепезил используется при умеренных когнитивных нарушениях амнестического типа, которые рассматриваются как начальная стадия БА [17, 20, 36, 51]. На фоне терапии отмечено улучшение по шкале ADAS-cog, в тестах на внимание и скорость психо моторных процессов [20, 51]. Весьма обнадеживающие данные были получены при использовании донепезила при умеренных когнитивных расстройствах амнестического типа, сопровождающихся депрессией [36], хотя до этого результаты использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы при данной патологии расценивались как неоднозначные [4, 20]. Однако именно у этой категории больных при длительном наблюдении было отмечено уменьшение риска прогрессирования имеющихся нарушений до уровня деменции [36]. При этом высказывается предположение, что в основе патогенеза депрессии у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями ведущую роль играет центральный ацетилхолинергический дефицит [36]. Ранее аналогичные результаты были получены у лиц с аллелью аполипопротеина $\epsilon 4$, получавших донепезил [20, 44]. Следует заметить, что данная подгруппа больных с наличием в клинической картине умеренных когнитивных расстройств рассматривается как весьма благоприятная в плане последующего развития БА [13, 20, 33]. Однако до настоящего времени применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при умеренных когнитивных расстройствах является предметом дискуссий и требует дальнейших исследований [14].

ДОНЕПЕЗИЛ ПРИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

Также было показано, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы эффективны и при сосудистой деменции [1, 15, 19], хотя возможно, что в части случаев в эти исследования были включены пациенты не с «чистой» сосудистой, а со смешанной деменцией [8]. Следует заметить, что имеются данные, весьма немногочисленные, свидетельствующие о том, что для «чистой» сосудистой деменции (т. е. без сосуществующих альцгеймеровских изменений) ацетилхолинэргический дефект не характерен [42]. Однако в пользу концепции ацетилхолинэргического дефекта при сосудистой деменции свидетельствуют не только клинические, но также экспериментальные и патоморфологические данные [19]. У специально выведенной линии крыс с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии и инсультам (экспериментальная модель сосудистой деменции) имеется значительное уменьшение ацетилхолина и холина в коре головного мозга, гиппокампе и цереброспинальной жидкости [19]. По данным аутопсии, у пациентов с сосудистой деменцией выявляется ацетилхолинэргический дефицит в коре, гиппокампе и стриатуме, а также снижение концентрации ацетилхолина при посмертном исследовании цереброспинальной жидкости [19]. Кроме того, субкортикальные сосудистые очаги могут приводить к центральному ацетилхолинэргическому дефекту даже в случае отсутствия сопутствующих альцгеймеровских изменений. Центральные холинэргические структуры, сохранность которых крайне важна в осуществлении когнитивных функций, весьма подвержены поражению в условиях ишемии, при этом атрофия гиппокампа может выявляться у пациентов с сосудистой деменцией даже при отсутствии сопутствующей БА [19].

Следует заметить, что еще одним показанием для назначения донепезила является сосудистая деменция [25]. Имеющиеся данные свидетельствуют об улучшении в состоянии больных по сравнению с плацебо, при этом дозировки и 5 мг/сут, и 10 мг/сут хорошо переносятся больными [56]. Это улучшение отмечено как по когнитивным тестам (MMSE, ADAS-cog), так и по общему впечатлению о динамике состояния больного (CIBIC-plus) [56]. Важно подчеркнуть, что у вошедших в это исследование больных имелись весьма убедительные признаки сосудистого, а не первично-дегенеративного (альцгеймеровского) поражения головного мозга (наличие выраженного системного атеросклероза, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, указание в анамнезе на ОНМК, высокий балл по модифицированной шкале Хачинского, внезапное начало заболевания и его ступенеобразное прогрессирование) [56].

ДОНЕПЕЗИЛ ПРИ ДЕМЕНЦИИ С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ

Весьма обнадеживающие данные были получены при использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы при деменции с тельцами Леви (большая часть больных получала донепезил) [5]. Это заболевание клинически проявляется сочетанием когнитивных расстройств, экстрапирамидных нарушений и психотической симптоматики в виде зрительных галлюцинаций, эпизодов возбуждения, спутанности. Деменция с тельцами Леви в качестве нозологической формы была выделена на основании детального патоморфологического изучения головного мозга части пациентов с клинической картиной БА, у которых, однако, имелись определенные гистологические и клинические особенности. В частности, когнитивные нарушения при деменции с тельцами Леви прогрессируют быстрее, чем при БА, для них характерны флюктуации. Деменция с тельцами Леви встречается у мужчин в два раза чаще, чем у женщин; для БА ха-

рактерно обратное соотношение. Макроскопически при деменции с тельцами Леви отмечается церебральная атрофия, более значительная, по сравнению с БА, в лобных отделах. С помощью гистологического исследования выявляются характерные эозинофильные цитоплазматические включения (тельца Леви) в нейронах, располагающихся в базальных ганглиях и коре полушарий головного мозга. Тельца Леви представляют собой продукт разрушения нейрофиламентов. Также отмечается уменьшение количества клеток и глиоз в черном веществе, голубом пятне и базальном ядре Мейнерта. Уменьшение количества нейронов в базальном ядре Мейнерта и черной субстанции более значительно, чем при БА. В отличие от болезни Паркинсона, при которой тельца Леви выявляются преимущественно в ядрах ствола, при деменции с тельцами Леви они захватывают и кору головного мозга. На фоне терапии донепезилом отмечено не только улучшение когнитивных функций, но и регресс психотических расстройств, характерных для этого заболевания [11]. Помимо клинического улучшения у пациентов, получавших препараты этой группы, отмечено уменьшение отложения бета-амилоида [5].

ДОНЕПЕЗИЛ ПРИ ДРУГИХ ВИДАХ ДЕМЕНЦИИ

Попытки использовать донепезил при болезни Гентингтона существенного улучшения в двигательной и когнитивной сфере не выявили [12]. Следует заметить, что донепезил применяется для лечения парасомний [45]. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии донепезила на параметры ЭЭГ во время сна, что свидетельствует о способности этого препарата улучшать связанные со сном мнестические процессы [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие в настоящее время данные свидетельствуют о важности коррекции центрального ацетилхолинэргического дефекта у пациентов с деменцией как при БА, так и вследствие других причин, включая сосудисто-мозговую недостаточность и деменцию с тельцами Леви. Одним из таких препаратов является донепезил (Алзепил, производство компании Эгис, Венгрия). В настоящее время показана способность этого препарата действовать не только симптоматически, улучшая когнитивные и поведенческие функции у пациентов с БА, но и влиять на механизмы развития этого заболевания. Препарат характеризуется хорошей переносимостью.

Литература

1. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера: проблемы и перспективы. М., 2003. С. 20.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Метод. пособ. для врачей. М. 2005. С. 71.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Невролог. журн. 2006. Т. 11, прил. 1. С. 4–12.
4. Aisen P.S. Treatment for MCI: Is the evidence sufficient? // Neurology. 2008. Vol. 70. P. 2020–2021.
5. Ballard C.G., Chalmers K.A., Todd C. et al. Cholinesterase inhibitors reduce cortical AI in dementia with Lewy bodies // Neurology. 2007. Vol. 68. P. 1726–1729.
6. Benarroch E.E. Acetylcholine in the cerebral cortex: Effects and clinical implications // Neurology. 2010. Vol. 75. P. 659–665.
7. Black S.E., Doody R., Li H. et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease // Neurology. 2007. Vol. 69. P. 459–469.
8. Bowler J.V. Acetylcholinesterase inhibitors for vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease // Stroke. 2003. Vol. 34. P. 584–586.
9. Bourin M., Ripoll N., Dailly E. Nicotinic receptors and Alzheimer's disease // Curr. Med. Res. Opin. 2003. Vol. 19. N. 3. P. 1–9.
10. Burns A., Rossor M., Hecker J. et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial // Dement. Geriatr. Cogn. Disord.

1999. Vol. 10. P. 237–244.
11. Coulson B.S., Fenner S.G., Almeida O.P. Successful treatment of behavioural problems in dementia using a cholinesterase inhibitor: the ethical questions // *Austral. New Zeal. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 36. P. 259–262.
12. Cubo E., Shannon K.M., Tracy D. et al. Effect of donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease // *Neurology*. 2006. Vol. 67. P. 1268–1271.
13. Cummings J.L., Doody R., Clark C. Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: Challenges to early intervention // *Neurology*. 2007. Vol. 69. P. 1622–1634.
14. Delrieu J., Piau A., Caillaud C. et al. Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease. Role of pharmacotherapy // *CNS Drugs*. 2011. Vol. 25. P. 213–226.
15. Desmond D.W. Vascular dementia // *Clin. Neurosci. Res.* 2004. Vol. 3. P. 437–44.8
16. Doody R.S., Stevens J.C., Beck C. et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2001. Vol. 56. P. 1154–1166.
17. Doody R.S., Ferris S.H., Salloway S. et al. Donepezil treatment of patients with MCI: A 48-week randomized, placebo-controlled trial // *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 1555–1561.
18. Dooley M., Lamb H.M. Donepezil. A review of its use in Alzheimer's disease // *Drugs & Aging*. 2000. Vol. 16. P. 199–226.
19. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 1010–1017.
20. Farlow M.R. Treatment of Mild Cognitive Impairment (MCI) // *Curr. Alzh. Res.* 2009. Vol.6. P. 362–367.
21. Feldman H., Gauthier S., Hecker J. et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease // *Neurology*. 2001. Vol. 57. P. 613–620.
22. Feldman H., Gauthier S., Hecker J. et al. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease // *Neurology*. 2004. Vol. 63. P. 644–650.
23. Gauthier S., Feldman H., Hecker J. et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // *Int. Psychogeriatr.* 2002. Vol. 14. P. 389–404.
24. Geldmacher D.S., Provenzano G., McRae T. et al. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003. Vol. 51. P. 937–944.
25. Goldsmith D.R., Scott L.J. Donepezil in vascular dementia // *Drugs Aging*. 2003. Vol. 20. P. 1127–1136.
26. Herrmann N., Knopman D. Donepezil therapy for neuropsychiatric symptoms in AD: Methods make the message // *Neurology*. 2004. Vol. 63. P. 200–201.
27. Hornung O.P., Regen F., Dorn H. et al. The effects of donepezil on postlearning sleep EEG of healthy older adults // *Pharmacopsychiatry*. 2009. Vol. 42. P. 9–13.
28. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease // *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17. P. 1236–1248.
29. Johannsen P., Salmon E., Hampel H. et al. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: A study of donepezil in Alzheimer's disease // *CNS Drugs*. 2006. Vol. 20. P. 311–325.
30. Jones R.W., Soininen H., Hager K. et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2004. Vol. 19. P. 58–67.
31. Kaufer D.I., Catt K., Pollock B.G. et al. Donepezil in Alzheimer's disease: relative cognitive and neuropsychiatric responses and impact on caregiver distress // *Neurology*. 1998. Vol. 50. P. A89.
32. Klinger T., Ibach B., Schoenkecht P. et al. Effect of donepezil in patients with Alzheimer's disease previously untreated or treated with memantine or nootropic agents in Germany: an observational study // *Curr. Med. Res. Opinion*. 2005. Vol. 21. P. 723–732.
33. Knopman D.S. Cracking the therapeutic nut in mild cognitive impairment: Better nuts and better nutcrackers // *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 1542–1543.
34. Krishnan K.R.R., Charles H.C., Doraiswamy P.M. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160. P. 2003–2011.
35. Lanctot K.L., Herrmann N., Yau K.K. et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Can. Med. Ass. J.* 2003. Vol. 169. P. 557–564.
36. Lu P.H., Edland S.D., Teng E. et al. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms // *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 2115–2121.
37. Luis C.A., Loewenstein D.A., Acevedo A. et al. Mild cognitive impairment: Directions for future research // *Neurology*. 2003. Vol. 61. P. 438–444.
38. Mohs R.C., Doody R.S., Morris J.C. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients // *Neurology*. 2001. Vol. 57. P. 481–488.
39. Orgogozo J.-M. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. An update on currently used drugs / In: *Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances*. Ed. by K. Iqbal and B. Winblad. Bucharest: Ana Aslan. 2003. P. 663–675.
40. Overshott R., Burns A. Treatment of dementia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005. Vol. 76. P. 53–59.
41. Patel L., Grossberg G.T. Combination therapy for Alzheimer's disease // *Drugs Aging*. 2011. Vol. 28. P. 539–546.
42. Perry E., Ziabreva I., Perry R. et al. Absence of cholinergic deficits in «pure» vascular dementia // *Neurology*. 2005. Vol. 64. P. 132–133.
43. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease / In: *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics*. Ed. by K. Iqbal et al. Chichester etc.: Wiley. 2001. P. 140–151.
44. Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 2379–2388.
45. Ringman J.M., Simmons J.H. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: A report of three cases // *Neurology*. 2000. Vol. 55. P. 870–871.
46. Rogers S.L., Friedhoff L.T., Apter J.T. et al. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Dementia*. 1996. Vol. 7. P. 293–303.
47. Rogers S.L., Doody R.S., Mohs R.C. et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer's disease. A 15-week, double-blind, placebo-controlled study // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. P. 1021–1031.
48. Rogers S.L., Farlow M.R., Doody R.S. et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease // *Neurology*. 1998. Vol.50. P. 136–145.
49. Rogers S.L., Friedhoff L.T. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study // *Europ. Neuropsychopharmacol.* 1998. Vol. 8. P. 67–75.
50. Sakka P., Tsolaki M., Hort J. et al. Effectiveness of open-label donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease discontinuing memantine monotherapy // *Curr. Med. Res. Opinion*. 2007. Vol. 23. P. 3153–3165.
51. Salloway S., Ferris S., Kluger A. et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial // *Neurology*. 2004. Vol.63. P. 651–657.
52. Shinotoh H., Aotsuka A., Fukushi K. et al. Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET // *Neurology*. 2001. Vol. 56. P. 408–410.
53. 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.
54. Wahlund L.O., Pihlstrand E., Eriksdottir Jonhagen M. Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic // *Acta Neurol. Scand.* 2003. Vol. 107 (Suppl. 179). P. 21–24.
55. Wilkinson D., Passmore A.P., Bullock R. et al. A multinational, randomized, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Int. J. Clin. Pract.* 2002. Vol. 56. P. 441–446.
56. Wilkinson D., Doody R., Helme R. et al. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo-controlled study // *Neurology*. 2003. Vol. 61. P. 479–486.
57. Winblad B., Engedal K., Soininen H. et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD // *Neurology*. 2001. Vol. 57. P. 489–495.
58. Winblad B., Wimo A., Engedal K. et al. A 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006. Vol.21. P. 353–363.
59. Жариков Г.А., Калын Я.Б., Колыхалов И.В., Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера. Психиатрия. 2003. 4(4). P. 34–40.