

Лечение деменции альцгеймеровского типа и смешанной деменции: опыт трехлетнего наблюдения

👁 Е.В. Костенко^{1, 2}, Л.В. Петрова¹, Д.А. Бассэ¹, А.В. Лебедева², А.Н. Бойко^{2, 3}

¹ Поликлиника восстановительного лечения № 7 ЦАО Москвы

² Организационно-методический отдел по неврологии
Департамента здравоохранения Москвы

³ Кафедра неврологии и нейрохирургии Лечебного факультета Российского
национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Обсуждаются патогенетические механизмы деменции пожилого и старческого возраста и роль холинергической фармакотерапии в профилактике и лечении деменции различного генеза. Представлены результаты исследования клинической эффективности и переносимости галантамина (Реминил) при длительном применении (36 мес) в режиме монотерапии у пациентов со смешанной деменцией с альцгеймеровской составляющей. Показана эффективность и хорошая переносимость галантамина при использовании для лечения деменций различной этиологии и разной степени выраженности в пределах стадий мягкой и умеренной деменции. Сделан вывод о том, что препарат можно назначать пациентам с деменцией альцгеймеровского типа и смешанной деменцией на амбулаторном этапе, что позволит предотвратить прогрессирование процесса, социально адаптировать пациентов и улучшить их качество жизни.

Ключевые слова: деменция альцгеймеровского типа, смешанная деменция, холинергическая фармакотерапия, галантамин.

Изменение демографической ситуации и характерное для нее постарение населения привели к тому, что когнитивные нарушения, деменции пожилого и старческого возраста стали наиболее актуальными проблемами неврологии и психиатрии.

Согласно современным эпидемиологическим данным, распространенность деменций среди лиц старческого возраста удваивается каждые 5 лет, возрастая с 7 случаев на 1000 лиц в возрасте 65 лет до 119 на 1000 лиц в возрасте 85 лет [10]. Затраты на ведение пациентов с деменцией сопоставимы с суммарными затратами на онкологические и кардиологические заболевания.

Поэтому разработка методов терапии деменции крайне важна не только в медицинском, но и в социальном плане [3, 10].

Результаты научных исследований, проводимых в последние десятилетия, свидетельствуют о том, что болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция не только сосуществуют, но и тесно связаны между собой. Обоим заболеваниям присущи несколько одинаковых факторов риска (сосудистые заболевания головного мозга, артериальная гипертензия), схожая патология (лакуны, дегенерация нейронных цепей головного мозга, сенильные бляшки) и такие патофизиологические механизмы, как нарушения медиаторной передачи [3, 4]. Поэтому в последнее время большое внимание уделяется

Контактная информация: Костенко Елена Владимировна, ekostenko58@mail.ru

смешанной деменции (10–15% среди всех деменций). Например, инсульт можно рассматривать как непосредственную причину деменции только у 50% пациентов с постинсультной деменцией. В остальных случаях характер когнитивного дефекта вызван первично-дегенеративной (чаще альцгеймеровской) деменцией либо **сочетанием сосудистых и альцгеймеровских изменений (смешанная деменция)** [8, 10, 12, 37]. Диагностические критерии смешанной деменции [37]:

- кроме наличия болезни Альцгеймера началу сосудистого заболевания соответствуют такие симптомы, как внезапное начало, ступенеобразное течение, очаговые неврологические знаки и неоднородный когнитивный дефицит, или

- типичная болезнь Альцгеймера с ишемическими изменениями по данным **магнитно-резонансной томографии (МРТ)**.

Установлено, что главным нейрхимическим механизмом развития деменции (особенно болезни Альцгеймера) является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в головном мозге. При этом выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, а также с числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков [3, 11]. Данные последних экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что именно дефицит центральных холинергических систем приводит к отложению в головном мозге патологического белка β -амилоида в виде сенильных бляшек. Повышение концентрации ацетилхолина в головном мозге, в свою очередь, способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов, т.е. оказывает выраженный нейропластический эффект [25]. Таким образом, холинергическая фармакотерапия на сегодняшний день может рассматриваться в качестве **профилактики и лечения** деменции различного генеза (болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции и др.) [3, 7, 27, 28].

С целью восстановления или усиления центральной холинергической функции применяют ингибиторы **ацетилхолинэстеразы (АХЭ)**. Данная группа препаратов, блокируя расщепление ацетилхолина в синаптической щели, способствует улучшению ацетилхолинергической нейротрансмиссии в головном мозге, что сопровождается положительным влиянием на функции памяти, внимания и другие признаки заболевания. В ходе клинических испытаний доказано, что ингибиторы АХЭ прежде всего улучшают внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей; вторично может улучшаться память, зрительно-пространственные и речевые функции. Помимо влияния на собственно когнитивные функции ингибиторы АХЭ повышают активность и степень бытовой независимости пациентов, снижают потребность в постороннем уходе, позволяют пациенту более длительно оставаться в семье, уменьшают выраженность психотических нарушений, агрессивности, возбуждения, снижают потребность в назначении нейролептиков [1, 11, 13, 17, 19, 20, 25, 27, 28, 41, 42].

Одним из представителей класса ингибиторов АХЭ является галантамин (Реминил). Это селективный конкурентный обратимый ингибитор АХЭ с двойным механизмом действия, который включает не только ингибирование АХЭ, но и аллостерическую модуляцию никотиновых холинергических рецепторов, усиливающую действие ацетилхолина на никотиновые рецепторы, вероятно вследствие связывания с аллостерическим участком рецептора [21]. Галантамин имеет надежную доказательную базу применения при болезни Альцгеймера и смешанной деменции. Однако в большинстве проведенных исследований ограничивались наблюдением за пациентами с легкой и умеренной деменцией и длительность применения препарата составляла не более 12 мес [14–16, 18, 24, 26, 29, 31–36, 38–40].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и переносимости галантамина (Реминил) при длительном применении (36 мес) в режиме монотерапии у пациентов со смешанной деменцией с альцгеймеровской составляющей, принимая во внимание степень ее выраженности.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 73 пациента: 41 женщина и 32 мужчины в возрасте от 58 до 84 лет (средний возраст $62,3 \pm 2,75$ года), находящихся под наблюдением в кабинете нейропсихологии поликлиники восстановительного лечения № 7 ЦАО Москвы.

Критерии включения: 1) возраст старше 45 лет; 2) подтвержденный диагноз болезни Альцгеймера или смешанной деменции в соответствии с критериями DSM-IV и NINCDS/ADIRDA, NINCDS-AIREN; 3) соответствие критериям диагностики деменций по МКБ-10; 4) длительность деменции более 6 мес; 5) начальная (мягкая), умеренная и тяжелая деменция (оценка 3–26 баллов по шкале MMSE); 6) неизменность привычного для пациента окружения и обстановки в период исследования; 7) уровень образования, достаточный для участия в исследовании; 8) согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) глубокая степень двигательного дефицита (лежачий больной, т.е. больной, неспособный самостоятельно сидеть); 2) грубые нарушения речи; 3) инфаркт в стратегически важной зоне головного мозга (угловая извилина, таламус, хвостатое тело и бледный шар, базальные отделы переднего мозга, гиппокамп) по данным компьютерной томографии/МРТ; 4) клинические или лабораторные данные, свидетельствующие о гипотиреозе, B_{12} -дефицитной анемии, тяжелых или нестабильных соматических заболеваниях; 5) нарушения когнитивных функций вследствие травмы го-

ловного мозга; 6) умеренная или тяжелая депрессия (не менее 20 баллов по шкале Гамильтона; более 16 баллов по шкале депрессии Бека); 7) эпилепсия; 8) тяжелые психические заболевания (шизофрения), олигофрения; 9) алкоголизм или наркозависимость.

В исследование не включались пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких; брадикардией (менее 55 ударов в 1 мин), атриовентрикулярной блокадой, синдромом слабости синусного узла, нестабильной стенокардией; сопутствующей терапией препаратами, замедляющими частоту сердечных сокращений (дигоксин, β -адреноблокаторы); язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки; обструкцией желудочно-кишечного тракта или мочевых путей.

Если сопутствующая патология не являлась критерием исключения пациента из исследования, а используемые лекарственные препараты можно было применять одновременно с Реминилом, то лечение осуществлялось по обычной схеме. Дополнительные лекарственные препараты, принимаемые пациентом, фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Перед началом исследования пациенты были осмотрены неврологом, психотерапевтом и терапевтом с подробным описанием психического, неврологического и соматического статусов. Кроме того, всем пациентам была проведена нейровизуализация головного мозга (компьютерная томография/МРТ), электрокардиография (ЭКГ) и лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, развернутый биохимический анализ.

При неврологическом осмотре координаторные нарушения выявлены у 34 пациентов (46,6%), положительные рефлексы орального автоматизма — у 48 (65,7%), речевые расстройства — у 18 (24,6%), двигательный дефицит в виде спастического гемипареза — у 13 (17,8%). Реже встречались нарушения функций черепных нервов (у

11 пациентов (15,1%) и паркинсонический синдром (у 7 пациентов (9,5%)). У некоторых пациентов наблюдалось сочетание нескольких синдромов очаговых поражений головного мозга. У 13 человек (17,8%) очаговых нарушений в неврологическом статусе не обнаружено.

При соматическом осмотре артериальная гипертензия выявлена у 42 пациентов (57,5%), ишемическая болезнь сердца — у 25 (34,2%). У 18 пациентов (24,7%) имелись сопутствующие соматические заболевания: мочекаменная болезнь, хронический холецистит, хронический гастрит, хронический бронхит, спастический колит, хронический пиелонефрит. К началу исследования соматическое состояние всех пациентов соответствовало состоянию ремиссии или компенсации.

Для установления степени выраженности заболевания мы применяли шкалу клинической оценки тяжести деменции (Clinical Dementia Rating, CDR, Morris J.C., 1993, [30]), которая представляет собой структурированное интервью с пациентом и информатором (лицом из ближайшего окружения пациента). Функционирование пациента оценивается в соответствии с 6 основными параметрами (память, ориентировка, суждения, возможность решения проблем, социальная активность и самообслуживание) по 5-этапной шкале — от отсутствия нарушений (0) до тяжелой стадии деменции (3) через три промежуточные стадии: 0,5 соответствует сомнительной деменции, 1 — мягкой деменции и 2 — деменции средней тяжести.

Для оценки эффективности терапии мы исследовали динамику неврологических симптомов и использовали дополнительные методики [7, 22, 30]:

1) краткую шкалу оценки высших психических функций (Mini-Mental State Examination, MMSE). Более 28 баллов соответствует возрастной норме; 26–28 баллов может свидетельствовать о начальном, легком уровне снижения мнестико-интел-

лектуальных функций; 24–26 баллов соответствует сомнительной (предположительной) деменции, легким когнитивным нарушениям; 19–23 балла — мягкой деменции; 10–19 баллов — умеренной деменции; менее 10 баллов — тяжелой деменции;

2) тест рисования часов;

3) тест на запоминание 10 слов;

4) батарею тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB, B. Dubois et al., 1999);

5) тесты на речевую активность (семантические, фонетические, грамматические);

6) шкалу общего ухудшения (Global Deterioration Rating, GDR);

7) шкалу оценки нарушений повседневной активности (Instrumental Activities of Daily Living, IADL);

8) шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI). Эта шкала используется для дополнительной количественной оценки возможного ухудшения или улучшения психического состояния пациента в процессе терапии. Шкала оценки варьирует от 1 до 7 баллов:

1 балл — “значительное улучшение” (very much improved);

2 балла — “умеренное улучшение” (much improved);

3 балла — “минимальное улучшение” (minimal improvement);

4 балла — “нет изменений” (no variation);

5 баллов — “минимальное ухудшение” (minimal worse);

6 баллов — “умеренное ухудшение” (much worse);

7 баллов — “значительное ухудшение” (very much worse).

Респондерами считались те пациенты, психическое состояние которых на определенный момент терапии соответствовало 1 или 2 баллам по шкале CGI. Данная шкала использовалась для регистрации улучшения психического состояния на моменты повторных осмотров на фоне терапии Реминилом. Три вида улучшения состояния пациентов рассматривались как эффектив-

ность лечения, а отсутствие изменений и три категории ухудшения — как нечувствительность к лечению;

9) оценку переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов).

Исходно пресенильная деменция альцгеймеровского типа диагностирована у 16 пациентов (у 6 — легкая, у 7 — умеренная и у 3 — тяжелая); сенильная деменция альцгеймеровского типа умеренной выраженности — у 13 пациентов; смешанная деменция — у 44 пациентов (у 13 — легкая, у 24 — умеренная, у 7 — тяжелая). В целом у 19 пациентов (26%) стадия деменции соответствовала мягкой, у 44 (60,3%) — умеренной, у 10 пациентов (13,7%) имелся грубый когнитивный дефицит. Таким образом, у большинства обследованных диагностирована умеренная деменция, а наиболее частым этиологическим фактором были смешанные (сосудистые и дегенеративные) поражения головного мозга.

У пациентов в период дебюта пресенильной деменции альцгеймеровского типа возраст составлял 53–62 года, длительность заболевания — 1–5 лет, у пациентов с сенильной деменцией альцгеймеровского типа — 72–84 года и 2–6 лет, у пациентов со смешанной деменцией — 63–78 года и 2–4 года соответственно.

Для лечения мы использовали препарат галантамин (Реминил, “Янссен-Силаг”) в суточной дозе 12–24 мг (в зависимости от степени тяжести когнитивных нарушений, эффективности и переносимости препарата). С целью исключения побочных эффектов мы придерживались рекомендованной схемы титрования дозы. Пациенты получали Реминил 2 раза в день (утром и вечером) после приема пищи в одно и то же время и запивали его достаточным количеством воды. Терапия Реминилом проводилась по стандартной схеме: в течение 1-го месяца — в суточной дозе 8 мг, разделенной на 2 приема; в течение 2-го месяца — 12–16 мг; у части пациентов в течение 3-го и последующих месяцев — 24 мг. Общая продолжи-

тельность лечения составила 36 мес. Каждые 3 мес во время проведения терапии всех пациентов осматривал лечащий врач с обязательным тестированием по нейропсихологическим шкалам. Также на каждом визите у обследуемых проводился контроль деятельности сердечно-сосудистой системы (пульс, артериальное давление), ЭКГ, лабораторных показателей (анализы крови и мочи).

Состояние психических функций оценивали по вышеуказанным шкалам до начала терапии, каждые 3 мес во время проведения и после окончания лечебного курса. Степень выраженности терапевтического ответа сравнивали в группах пациентов в зависимости от тяжести деменции.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол пациента и в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием стандартизованных функций программы Excel и Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (t-тест Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

К моменту окончания наблюдения 6 из 73 пациентов (8,2%) не завершили исследование: 2 пациента с мягкой и 3 пациента с умеренно выраженной деменцией, а также 1 пациент с тяжелым когнитивным дефицитом (4 женщины и 2 мужчины). Эти пациенты прекратили прием Реминила в течение 1-го месяца наблюдения в связи с появлением побочных эффектов (см. ниже).

Начиная с 3-го месяца лечения 12 пациентов с мягкой деменцией получали Реминил в суточной дозе 12 мг; 31 пациент (5 — с легкой и 26 — с умеренной деменцией) — в дозе 16 мг; 24 пациента (15 — с умеренной и 9 — с тяжелой деменцией) — в дозе 24 мг. Характеристики пациентов, принимавших

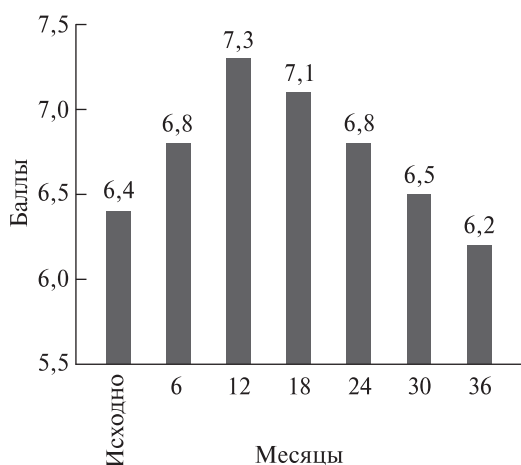


Рис. 1. Динамика показателей теста рисования часов при терапии Реминилом у пациентов с легкой деменцией.

участие в 36-месячном наблюдении, приведены в табл. 1.

Влияние Реминила на функциональную активность пациентов оценивали по шкалам GDR, MMSE и IADL.

Оценка эффективности Реминила у пациентов с мягкой деменцией

После 36 мес применения Реминила отмечено улучшение практически по всем показателям шкал MMSE, GDR и IADL. Максимальный эффект получен через 12 мес приема препарата с последующим постепенным снижением когнитивных и функциональных показателей.

Таблица 1. Характеристики пациентов, принимавших Реминил в течение 36 мес

Характеристика	Степень тяжести деменции		
	легкая	средняя	тяжелая
Число пациентов	17	41	9
Средний возраст, годы	59 ± 2,6	62 ± 2,9	71 ± 1,9
Мужчины	8	19	5
Женщины	9	22	4
Начало заболевания:			
<60 лет	7	4	0
60–65 лет	9	25	1
>65 лет	1	12	8

При оценке по шкале MMSE у 5 пациентов (29,4%) с мягкой деменцией через 12 мес лечения отмечено незначительное (на 1–2 балла) увеличение суммы баллов в пределах диагностированной стадии, у 2 пациентов (11,8%) – увеличение суммы баллов более чем на 2 позиции и у 2 пациентов (11,8%) – переход из стадии мягкой деменции в умеренную.

Через 12 мес лечения наиболее выраженное изменение в психическом состоянии пациентов по шкале MMSE наблюдалось в отношении улучшения речевых функций (0,9 балла). Концентрация внимания повысилась на 0,8 балла; показатель ориентировки в месте и времени увеличился на 0,6 и 0,6 балла соответственно, восприятия – на 0,3 балла. Наименее выраженные изменения наблюдались в отношении улучшения памяти (0,1 балла). В итоге показатель психического состояния пациентов по шкале MMSE увеличился на 3,3 балла. На 2-м году терапии наблюдалось некоторое снижение показателей когнитивных функций, на 3-м году – стабилизация состояния (рис. 1).

Тест рисования часов. Исходно снижение результата теста рисования часов наблюдалось у 14 пациентов (82,4%). Средний балл составил $6,4 \pm 0,9$. На фоне приема Реминила отмечалась положительная динамика в течение первых 12 мес терапии. Через 36 мес терапии значимых различий по сравнению с исходными данными получено не было (см. рис. 1, табл. 2).

Тест на запоминание 10 слов. Исходно после предъявления 10 слов объем непосредственного воспроизведения составлял 4–5 слов, отсроченного – 3–4 слова. Через 12 мес приема Реминила наблюдалось улучшение кратковременной памяти, о чем свидетельствовали показатели непосредственного воспроизведения – 5–7 слов. В дальнейшем произошло незначительное снижение суммарных результатов на фоне терапии Реминилом. Через 36 мес приема препарата, несмотря на снижение объема запоминания до 3–4 слов после первого

Таблица 2. Динамика показателей нейропсихологических тестов у пациентов с деменцией различной степени тяжести (в баллах)

Тест	Легкая деменция (n = 17)			Умеренная деменция (n = 41)			Тяжелая деменция (n = 9)		
	исходно	максимум**	36 мес	исходно	максимум	36 мес	исходно	максимум	36 мес
MMSE	22,8 ± 3,4	27,1 ± 3,1*	24,6 ± 2,9	16,1 ± 1,6	20,7 ± 1,7*	17,1 ± 1,7	6,9 ± 0,8	7,4 ± 0,8 (6, 12 мес)	6,3 ± 0,9
“Часы”	6,4 ± 0,9	7,3 ± 0,6	6,2 ± 0,9	4,9 ± 0,6	6,5 ± 0,5 (18 мес)	4,3 ± 0,7	3,6 ± 0,5	3,9 ± 0,2 (6 мес)	3,1 ± 0,2
10 слов	4,6 ± 0,5	6,2 ± 0,6	3,7 ± 0,5	3,8 ± 0,4	4,7 ± 0,5 (18 мес)	3,5 ± 0,6	3,4 ± 0,5	3,4 ± 0,5 (исходно, 6 мес)	2,9 ± 0,2
FAB	13,3 ± 0,9	14,7 ± 0,8	16,2 ± 0,8	8,3 ± 0,9	11,4 ± 0,5*	10,8 ± 0,6*	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,6	3,9 ± 0,6
GDR	3,8 ± 0,5	3,3 ± 0,6	3,7 ± 0,4	4,6 ± 0,5	3,8 ± 0,3	4,7 ± 0,6	5,4 ± 0,5	5,1 ± 0,6	5,7 ± 0,4
IADL	16,3 ± 2,6	19,9 ± 1,9	17,2 ± 2,1	10,4 ± 1,3	14,1 ± 0,9*	10,2 ± 1,2	0,4 ± 0,4	6,9 ± 1,0*	6,0 ± 0,2*
CGI			2,6 ± 0,7			2,8 ± 0,7			3,3 ± 0,4

* p < 0,05 (статистически значимые различия по отношению к исходным данным).

** Максимум — если нет дополнительных пометок, оценка на визите 12 мес.

предъявления, семантическая подсказка давала отчетливый положительный эффект (рис. 2, см. табл. 2).

FAB. Спустя 6 и 12 мес терапии Реминилом отмечено достоверное улучшение показателей в тестах простой и усложненной реакций выбора. При попытке назвать с закрытыми глазами слова на букву “л” наблюдалось улучшение произвольного воспроизведения мнестического материала.

Трудности при выполнении трехэтапной двигательной программы или динамическая апраксия исходно наблюдались у 15% пациентов, однако к 6, 12 и 18 мес выявлено достоверное улучшение программирования. В целом отмечалось нарастание суммарного балла FAB (см. табл. 2).

При исследовании функции речи у пациентов выявлены трудности в произношении сложных в артикуляционном отношении слов, нарушения понимания логико-грамматических конструкций и сравнительных отношений. Через 36 мес терапии Реминилом увеличился объем оперативной и кратковременной памяти, сократилось время при воспроизведении, улучшилась счетная деятельность.

Перечисленные позитивные изменения свидетельствуют об улучшении механичес-

кой памяти, повышении работоспособности, снижении утомляемости и заторможенности интеллектуальных процессов.

Динамика показателей по шкале GDR.

Исходно средний показатель тяжести когнитивных нарушений по шкале GDR составил $3,8 \pm 0,5$ балла, что соответствовало границе между умеренными и легкими расстройствами когнитивных функций. Через 12 мес приема препарата отмечалась поло-

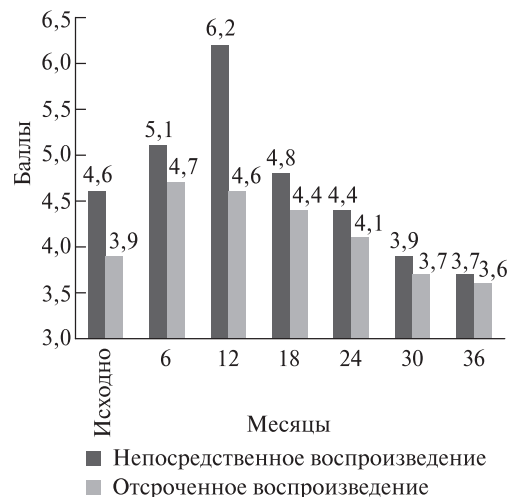


Рис. 2. Динамика показателей теста на запоминание 10 слов при терапии Реминилом у пациентов с легкой деменцией.

жительная динамика в виде уменьшения забывчивости и рассеянности; пациенты легче подбирали слова при общении, улучшилась ориентировка в пространстве, серийный счет. Сумма баллов в этот период составила $3,3 \pm 0,6$. К моменту окончания наблюдения среднегрупповой показатель вернулся к исходному — $3,7 \pm 0,4$ балла.

Динамика нарушений повседневной активности по шкале IADL. У пациентов с мягкой деменцией средний суммарный групповой показатель повседневной активности, оценивающий способность пользоваться предметами домашнего обихода, улучшался на протяжении всего курса лечения. К моменту завершения исследования среднегрупповой суммарный показатель по шкале IADL по сравнению с исходным уровнем увеличился на 0,9 балла ($p > 0,05$; см. табл. 2).

Таким образом, прием Реминила при мягкой деменции альцгеймеровского типа оказывал положительное влияние на симптомы, отражающие дефицит энергетического обеспечения деятельности: снижение спонтанной активности, нарушение способности сосредоточиться, рассеянность и ослабленное внимание. По окончании терапии обнаружены следующие изменения: выраженное улучшение кратковременной и отсроченной памяти и внимания (8 пациентов), улучшение речевых функций (4 пациента), более высокая четкость выполнения проб кинестетического (4 пациента), пространственного (3 пациента), динамического (3 пациента) праксиса, зрительно-пространственного (3 пациента) и зрительного (4 пациента) гнозиса, улучшение наглядно-образного мышления (2 пациента), письма (4 пациента). У 4 пациентов улучшение отмечалось в нескольких сферах.

Оценка эффективности Реминила у пациентов с умеренной деменцией

При оценке по шкале MMSE у 11 пациентов (26,8%) с умеренной деменцией к концу 1-го года терапии Реминилом сумма

баллов увеличилась на 1 и 2 позиции, у 6 пациентов (14,6%) — на 3 и 4 позиции, у 2 пациентов (4,9%) — на 5 позиций. У 4 пациентов (9,8%) наблюдалась трансформация стадии деменции из умеренной в мягкую, у 5 пациентов (12,2%) общий балл незначительно снизился (на 1–2 балла), в пределах диагностированной стадии. Отмечена тенденция к нарастанию показателей, преимущественно по критериям ориентировки в пространстве, внимания, рисования, письма и счета. Достоверно увеличился общий показатель теста, достигая уровня легкой деменции к 12-му месяцу приема Реминила (см. табл. 2, табл. 3). Как и в предыдущей группе пациентов с легкой деменцией, на 2-м году терапии наблюдалась стабилизация показателей когнитивных функций, на 3-м году — дальнейшее снижение суммарного балла. Тем не менее среднегрупповой балл к моменту окончания исследования был выше исходного ($p > 0,05$).

Следует отметить, что нарастание терапевтического эффекта, оцениваемого по шкале MMSE, развивалось при легкой и умеренной деменции практически одинаково, в пределах соответствующего диапазона баллов. Однако в целом эффект оказался выше у пациентов с легким когнитивным дефицитом.

Тест рисования часов. Исходно снижение результата теста рисования часов наблюдалось у 34 пациентов (82,9%). Средний балл составил $4,9 \pm 0,6$. Через 18 мес приема Реминила наблюдалась положительная динамика в виде сокращения ошибок при выполнении данного теста и нарастания суммарного балла до $6,5 \pm 0,5$. Через 36 мес терапии значимых различий по сравнению с исходными данными получено не было (рис. 3).

Тест на запоминание 10 слов. При анализе показателей выявлено снижение кратковременной и оперативной памяти. Через 36 мес приема препарата объем запоминания сократился до 3 слов после первого предъявления, уменьшилось число ошибок

Таблица 3. Динамика состояния когнитивных функций (средний балл по шкале MMSE) при терапии Реминилом у пациентов с деменцией различной степени тяжести

Срок исследования	Степень тяжести деменции					
	легкая (n = 17)	p (исходно—визит)	средняя (n = 41)	p (исходно—визит)	тяжелая (n = 9)	p (исходно—визит)
Исходно	22,8 ± 0,7	—	16,1 ± 1,6	—	6,9 ± 0,8	—
6 мес	24,6 ± 1,0	0,145	17,8 ± 1,5	0,433	7,4 ± 0,8	0,664
12 мес	26,1 ± 0,7	0,002*	20,7 ± 1,7	0,049*	7,4 ± 0,8	0,664
18 мес	25,5 ± 0,8	0,016*	19,2 ± 1,6	0,168	7,1 ± 0,5	0,835
24 мес	24,9 ± 0,4	0,014*	19,9 ± 1,7	0,102	6,7 ± 0,8	0,862
30 мес	24,7 ± 0,7	0,055	17,4 ± 1,5	0,548	6,5 ± 0,8	0,728
36 мес	24,6 ± 0,7	0,069	17,1 ± 1,7	0,665	6,1 ± 0,8	0,490

* p < 0,05.

при отсроченном воспроизведении. В целом статистически значимых различий в сравнении с исходными данными получено не было (рис. 4).

Нужно отметить, что показатели теста рисования часов и теста на запоминание 10 слов в данной подгруппе пациентов изменялись в меньшей степени, чем у пациентов с легкой деменцией.

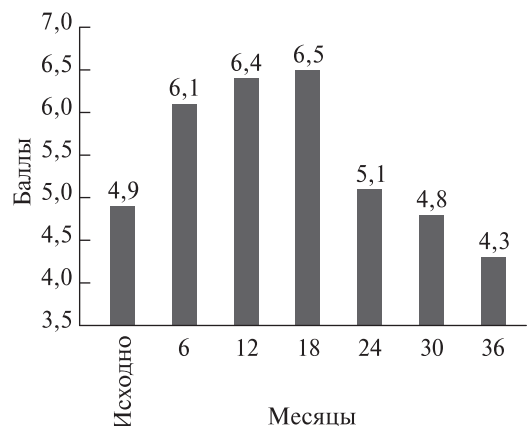
FAB. Как и в предыдущей группе, через 6 и 12 мес терапии Реминилом у пациентов с умеренной деменцией наблюдалось достоверное улучшение показателей в тестах простой и усложненной реакций выбора, тестах на концептуализацию, динамический праксис (p < 0,05). Статистически значимого улучшения беглости речи (называние слов на букву “л” с закрытыми глазами) не выявлено (p > 0,05).

К моменту завершения исследования наблюдалось статистически незначимое увеличение суммарного балла FAB по отношению к исходным результатам (см. табл. 2).

Динамика показателей по шкале GDR. Исходно средний показатель тяжести когнитивных нарушений по шкале GDR составил 4,6 ± 0,5 балла (умеренные—умеренно-тяжелые нарушения). Через 6–12 мес приема препарата отмечалась позитивная динамика в виде улучшения кратковременной и отсроченной памяти и внимания, речевых функций, ориентировки в пространстве и

времени, серийного счета. Пациенты стали более самостоятельными, появились более сложные программы действия. Через 6 мес терапии суммарный балл составил 4,1 ± 0,5, через 12 мес — 3,8 ± 0,3 (умеренные—мягкие расстройства; p > 0,05). К моменту окончания наблюдения средний групповой показатель вернулся к исходным значениям — 4,7 ± 0,6 балла (см. табл. 2).

Динамика нарушений повседневной активности по шкале IADL. Суммарный групповой показатель повседневной активности у пациентов с умеренной деменцией нарастал на протяжении 24 мес терапии. Наиболее высокие показатели улучшения

**Рис. 3.** Динамика показателей теста рисования часов при терапии Реминилом у пациентов с умеренной деменцией.

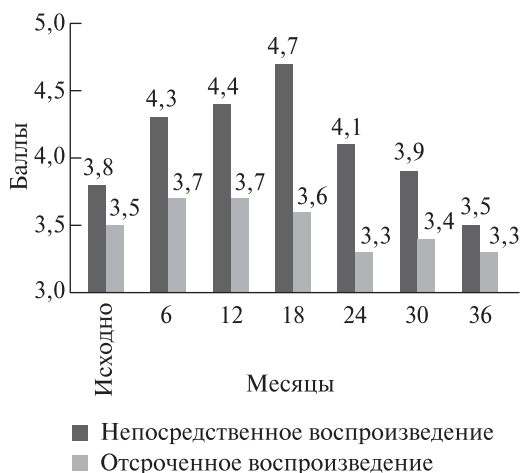


Рис. 4. Динамика показателей теста на запоминание 10 слов при терапии Реминилом у пациентов с умеренной деменцией.

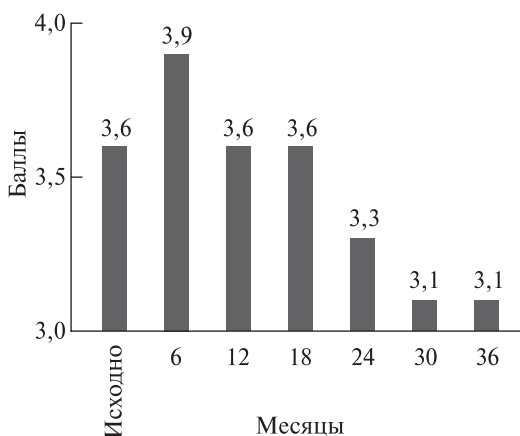


Рис. 5. Динамика показателей теста рисования часов при терапии Реминилом у пациентов с тяжелой деменцией.

функциональной активности отмечены через 12 мес приема Реминила ($p < 0,05$). В первую очередь они проявлялись в способности самостоятельно одеться, заправить свою постель и выполнить гигиенические процедуры. У пациентов повысился интерес к жизни, появилось стремление к общению и использованию средств массовой информации (0,75 балла). Пациенты стали более самостоятельными в использовании телефона и финансов, в передвижении. Че-

рез 30 мес среднегрупповой показатель по шкале IADL вернулся к исходному, а к моменту окончания исследования прослеживалась статистически незначимая тенденция к его снижению ($p > 0,05$; см. табл. 2).

Оценка эффективности Реминила у пациентов с тяжелой деменцией

При оценке по шкале MMSE через 12 мес приема препарата у 6 из 9 пациентов с тяжелой деменцией состояние оставалось практически стабильным, у 1 пациента отмечалось улучшение на 3 балла, у 1 пациента — на 1,5 балла, у 1 пациента наблюдалось снижение когнитивных функций на 2 балла. В целом за 36 мес наблюдения суммарный балл по шкале MMSE у данной группы пациентов статистически значимо не менялся ($p > 0,05$; см. табл. 2, 3).

Тест рисования часов. Все пациенты данной группы испытывали трудности при самостоятельном рисовании часов и не могли расположить стрелки на уже готовом циферблате. При оценке среднегруппового балла теста рисования часов статистически значимой динамики показателей по сравнению с исходными данными не наблюдалось (рис. 5, см. табл. 2).

Тест на запоминание 10 слов. При анализе показателей выявлено существенное снижение кратковременной памяти и отсроченного воспроизведения как исходно, так и на протяжении всего периода наблюдения (рис. 6, см. табл. 2). Статистически значимых изменений не наблюдалось ($p > 0,05$).

FAV. При обследовании пациентов данной группы было установлено, что большинство из них испытывали трудности при назывании предметов (латенция при назывании, амнестические западания, требующие подсказки). Расстройства структуры интеллектуальной деятельности проявлялись при понимании текста, имеющего несколько значений (прямой и переносный смысл). Нарушение избирательности логических операций побочными связями отчет-

ливо проявилось в тестах на классификацию предметов. У больных изменялась стратегия решения задачи, наблюдалось выраженное затруднение динамического праксиса и способности к программированию. Отмечалось замедление и снижение продуктивности интеллектуальной деятельности.

На фоне приема Реминила через 6, 12 и 18 мес терапии у 3 пациентов (33,3%) отмечено улучшение выполнения трехэтапной двигательной программы ($p > 0,05$; см. табл. 2).

Динамика показателей по шкале GDR. Средний показатель тяжести когнитивных нарушений по шкале GDR составил $5,4 \pm \pm 0,5$ балла (умеренно-тяжелые расстройства). Большинство пациентов нуждались в постоянной посторонней помощи, были неспособны к самостоятельному приготовлению пищи, покупке продуктов, выходу из дома. У 7 пациентов при осмотре выявлены эмоциональные нарушения, тревожность, психомоторное возбуждение, расстройства цикла сон–бодрствование. На протяжении всего периода приема Реминила данный показатель существенно не изменялся. Через 36 мес приема препарата отмечалась слабая статистически незначимая отрицательная динамика в виде утяжеления деменции, нарастания среднегруппового суммарного балла до $5,7 \pm 0,4$ ($p > 0,05$; см. табл. 2).

Динамика нарушений повседневной активности по шкале IADL. Согласно данным тестирования по шкале IADL, к моменту окончания исследования у 3 пациентов (33,3%) функциональные возможности оставались прежними, а у 6 — отмечена статистически значимая положительная динамика (у 2 достаточно выраженная), в первую очередь в отношении использования телефона, самостоятельного приема лекарств, выполнения минимальной домашней работы. Через 36 мес терапии Реминилом наблюдалось улучшение среднегруппового суммарного показателя на 5,6 балла ($p < 0,05$). Благоприятные эффекты Реминила положительно отражались и на семье

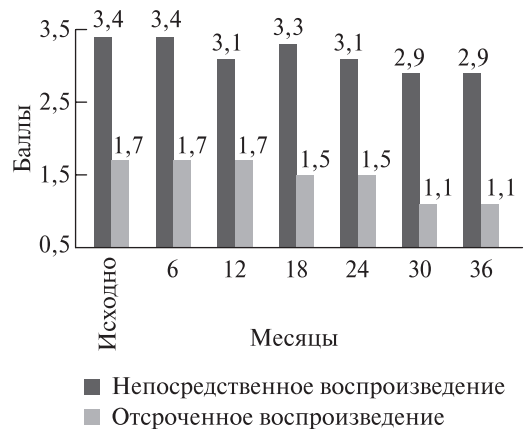


Рис. 6. Динамика показателей теста на запоминание 10 слов при терапии Реминилом у пациентов с тяжелой деменцией.

пациента, облегчая уход за ним. Родственники пациентов акцентировали внимание на снижении нагрузки, связанной с уходом, и настаивали на продолжении терапии.

Динамика результатов нейропсихологических тестов под влиянием терапии Реминилом представлена в табл. 2.

Оценка эффективности терапии по шкале CGI

Анализ результатов изучения препарата Реминил у продолживших участие в исследовании 67 пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и смешанной деменцией свидетельствует о его терапевтической эффективности на стадии мягкой и умеренно выраженной степени когнитивного дефицита.

По общему клиническому впечатлению (шкала CGI) положительный лечебный эффект Реминила установлен у 73,1% пациентов (49 человек). При мягкой деменции положительный эффект терапии наблюдался в 1,3 раза чаще, чем при умеренной (в 88,2 и 68,3% случаев соответственно). У 2 из 9 пациентов с тяжелой деменцией в течение 1-го года терапии отмечался минимальный положительный эффект, у остальных — отсутствие эффекта.

Независимо от тяжести деменции терапевтический эффект постепенно нарастал к 6–12-му месяцу приема препарата (см. табл. 2). Отсутствие ответа и минимальный терапевтический ответ наблюдались преимущественно в группе пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями.

Побочные эффекты и переносимость

Побочные эффекты наблюдались у пациентов старше 65 лет и проявлялись в виде легких и среднетяжелых нарушений работы желудочно-кишечного тракта. В течение 1-го месяца лечения у 9 пациентов (6 женщин и 3 мужчины) отмечались: тошнота — у 6 человек (8,2%), боль в эпигастриальной области — у 3 (4,1%), рвота и диарея — у 1 (1,4%). Три пациента страдали хроническим гастритом, а 2 пациента — хроническим холециститом. Однако на момент включения в исследование указанные соматические заболевания находились в стадии ремиссии.

После 2-недельного перерыва и возобновления приема Реминила в половинной суточной дозе (4 мг) у 4 из этих пациентов вновь появились признаки непереносимости, в связи с чем препарат был отменен. У 2 пациентов в начале терапии отмечалась легкая тошнота, которая впоследствии прошла без дополнительного лечебного вмешательства.

Брадикардия менее 55 ударов в 1 мин и боль в области сердца (нежелательное явление средней степени тяжести) наблюдались у 2 пациентов (2,8%), что привело к отмене Реминила (пациенты были исключены из основной группы). Исходно при проведении ЭКГ нарушений ритма и очаговых изменений миокарда у данных пациентов выявлено не было.

В 1-й месяц приема препарата у 1 пациента (1,4%) с имевшимися до начала исследования эмоциональными нарушениями наблюдалось усиление тревожности и возбуждение (легкое нежелательное явление).

У остальных пациентов прием Реминила не сопровождался побочными эффектами. Изменения ЭКГ-параметров и показателей лабораторных тестов в группе наблюдаемых пациентов не выявлено. Тяжелых нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждение

Деменция диагностируется примерно у 5–9% человек старше 65 лет: в 70% случаев ее причиной служит болезнь Альцгеймера [10]. Второе место по частоте встречаемости занимает сосудистая деменция (10–15%); также существует сосудисто-дегенеративная деменция [3]. Основным патогенетическим направлением в лечении деменции является коррекция нейротрансмиссивного (холинергического) дефицита с повышением холинергической активности [7, 23].

В данном исследовании изучалась эффективность и переносимость селективного ингибитора АХЭ галантамина (Реминил) при длительном применении у пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанной деменцией различной степени тяжести.

В отечественных и зарубежных клинических исследованиях доказано, что галантамин (Реминил) улучшает когнитивные функции и поведение у пациентов с мягкой и умеренной деменцией [1, 2, 5, 6, 9, 16, 34]. Однако при тяжелой деменции его эффективность исследована недостаточно [24]. Так, результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами свидетельствуют о статистически значимом улучшении когнитивных функций на 6-м месяце терапии, которое сохранялось на протяжении 12 мес лечения [31]. Кроме того, выявлена хорошая переносимость галантамина при длительном лечении пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанной деменцией. Эффективность и безопасность препарата при длительном (24–36 мес) лечении пациентов пожилого возраста с сосудистой и смешанной деменцией также

подтверждена в исследовании A.F. Kurz et al. [29]. Побочные эффекты отличались транзиторным характером, легкой или умеренной выраженностью и преимущественно проявлялись нарушениями функции желудочно-кишечного тракта.

В результате проведенного нами исследования по применению Реминила у пациентов с мягкой, умеренной и тяжелой деменцией альцгеймеровского типа и смешанной деменцией положительный терапевтический эффект отмечен через 6 мес приема препарата, максимальное улучшение — через 12 мес лечения. Изменения по шкале MMSE составили 1,8 балла, по шкале IADL — 2,5 балла. В дальнейшем эффект от применения препарата оставался стабильным и принял вид “плато”.

Положительная динамика в течение 1-го года приема препарата (изменение по шкале MMSE более 2 баллов) имела место у 38,8% пациентов, стабильное состояние наблюдалось у 22 пациентов (56,7%), ухудшение произошло у 3 пациентов (4,5%). Статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение когнитивных функций по шкале MMSE отмечено у пациентов как с мягкой, так и с умеренной деменцией. Однако улучшение было более выраженным ($p < 0,05$) у пациентов с мягкой деменцией.

В работе доказано значительное улучшение повседневного функционирования пациентов по шкале IADL на фоне терапии галантамином в течение 12 мес, причем статистически значимые изменения наблюдались у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией. Восстановление ряда повседневных функций позитивно отразилось на субъективной оценке самочувствия пациентов и степени комфортности, т.е. на качестве жизни. Это, в свою очередь, позволило уменьшить нагрузку на родственников и обслуживающий персонал и сократить время, затраченное на уход за пациентами.

Полученные результаты соответствуют данным зарубежных исследований. Показано, что после улучшения, которое на-

блюдается в среднем через 3–4 мес, и стабилизации функций, которая сохраняется в среднем около 12 мес (у отдельных пациентов — до нескольких лет), у большинства пациентов при продолжении терапии галантамином наблюдается снижение когнитивных функций. Тем не менее снижение происходит более медленно и плавно, чем в отсутствие приема препарата. Подобная стабилизация нарушений при деменции считается свидетельством эффективности терапии с учетом естественного прогрессирования заболевания. Основываясь на проведенном исследовании, можно говорить о том, что галантамин (Реминил) замедляет прогрессирование когнитивных нарушений.

По данным литературы, эффективность ингибиторов АХЭ дозозависима, поэтому для получения максимально возможного эффекта следует стремиться к применению наивысшей рекомендуемой дозы [1, 21, 26, 39]. Однако превышение этой дозы, о чем свидетельствуют различные исследования, обычно не приносит значительного приращения лечебного эффекта, тогда как вероятность побочного действия существенно возрастает. Большинство пациентов, принимавших участие в исследовании, получали галантамин (Реминил) в дозе 16 мг/сут. Увеличение дозировки препарата более 16 мг/сут было ограничено возникновением побочных эффектов, связанных с наличием соматической отягощенности у “возрастных” пациентов.

В целом исследуемый препарат имеет хороший уровень безопасности и переносимости. По данным литературы, у пациентов, получавших Реминил, тошнота и рвота развивались достоверно чаще, чем у пациентов, получавших плацебо [21]. В проведенной работе побочные эффекты, требовавшие отмены галантамина (Реминил), наблюдались у 6 человек (8,2%) и касались гастроинтестинальных (4 человека) и кардиологических (2 пациента) проявлений. Это соответствовало ожидаемому профилю

побочных реакций при применении любых ингибиторов АХЭ. Тяжелых нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что галантамин (Реминил) является эффективным и безопасным препаратом при лечении пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и смешанной деменцией вне зависимости от степени тяжести.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности применения Реминила для лечения пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и смешанной деменцией.

2. Реминил можно использовать при всех степенях тяжести смешанной деменции, но максимальный клинический эффект выявлен у пациентов с легкой и умеренной деменцией.

3. При лечении Реминилом достоверное улучшение суммарных показателей когнитивных функций (шкала MMSE) наблюдалось у пациентов с мягкой и умеренной деменцией. Препарат улучшал память и способствовал коррекции эмоциональных нарушений. Кроме того, отмечено повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности. У пациентов с умеренной деменцией улучшение этих показателей было более выраженным ($p < 0,05$), чем у пациентов с мягкой деменцией.

4. Реминил оказывал благоприятное воздействие на повседневную активность пациентов (шкала IADL). Статистически значимое улучшение повседневного функционирования наблюдалось у пациентов с тяжелыми формами деменции ($p < 0,05$). У пациентов с мягкой и умеренной деменцией среднегрупповой показатель повседневной активности, оценивающий способность пользоваться предметами до-

машнего обихода, также улучшался на протяжении всего курса лечения.

5. Максимальный терапевтический эффект наблюдался через 12 мес лечения. После 12 мес приема Реминила выраженность положительных изменений уменьшалась, происходила относительная стабилизация психического состояния с последующим постепенным снижением показателей к моменту завершения наблюдения. Однако, учитывая прогрессивный характер болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции, стабилизация процесса или даже медленно развивающиеся минимальные ухудшения можно считать положительным эффектом.

6. Реминил имел хорошую переносимость. Побочные эффекты отличались транзиторным характером, легкой или умеренной выраженностью и преимущественно проявлялись нарушениями функции желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, вопрос о целесообразности назначения Реминила пациентам с умеренной и тяжелой формами болезни Альцгеймера и смешанной деменции в суточной дозе 24 мг и выше остается открытым и может явиться темой отдельного исследования. Особый интерес в плане дальнейшего изучения представляет новая форма препарата — Реминил в капсулах пролонгированного действия. Применение такой формы препарата позволит сократить частоту приема до 1 раза в сутки, что будет способствовать улучшению приверженности пациентов к лечению и снижению риска развития побочных эффектов.

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность и хорошую переносимость Реминила при использовании для лечения деменций различной этиологии и разной степени выраженности в пределах стадий мягкой и умеренной деменции. Реминил можно назначать пациентам с деменцией альцгеймеровского типа и смешанной деменцией на амбулаторном этапе, что позволит предотвратить прогрес-

сирование процесса, социально адаптировать пациентов и улучшить их качество жизни.

Список литературы

1. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Мазальская О.В. и др. Применение реминила (галантамина) для лечения деменций // Журн. неврол. и психиатр. 2006. Т. 106. № 3. С. 26–30.
2. Гаврилова С.И., Жариков Г.А. Галантамин (реминил) в лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Журн. неврол. и психиатр. 2003. Т. 103. № 12. С. 59–65.
3. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение // Врач. 2004. № 6. С. 1–4.
4. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
5. Дамулин И.В. Использование галантамина (реминила) в неврологической практике // Неврол. журн. 2005. Т. 10. № 1. С. 33–39.
6. Дамулин И.В., Захаров В.В., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н. Опыт применения галантамина (реминила) при сосудистой и смешанной деменции // Неврол. журн. 2005. Т. 10. № 5. С. 30–35.
7. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.
8. Мхитарян Э.А. Значение сосудистых церебральных нарушений при болезни Альцгеймера : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 20 с.
9. Мохова О.И. Применение препарата реминил (галантамин) в лечении вероятной сосудистой деменции // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109. № 9. С. 77–78.
10. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции : руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
11. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Issue 1. P. CD005593.
12. Bullock R., Erkinjuntti T., Lilienfeld S. GALINT-6 Study Group. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine // Dement. Geriatr. Cogn. Dis. 2004. V. 17. № 1–2. P. 29–34.
13. Caro J., Getsios D., Migliaccio-Walle K. et al. Rational choice of cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease in Canada: a comparative economic analysis // BMC Geriatr. 2003. V. 3. P. 6.
14. Craig D., Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Issue 1. P. CD004746.
15. Cummings J.L., Schneider L., Tariot P.N. et al. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease // Am. J. Psychiatry. 2004. V. 161. № 3. P. 532–538.
16. Dale M.C., Libretto S.E., Patterson C. et al. Clinical experience of galantamine in dementia: a series of case reports // Curr. Med. Res. Opin. 2003. V. 19. № 6. P. 508–518.
17. Damaerschalek B.M., Wingerchuk D.M. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment // Neurologist. 2007. V. 13. P. 37–41.
18. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial // Lancet. 2002. V. 359. № 9314. P. 1283–1290.
19. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors // J. Neurol. Sci. 2004. V. 226. P. 63–66.
20. Evans J.G., Wilcock G., Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004. V. 7. № 3. P. 351–369.
21. Farlow M.R. Clinical pharmacokinetics of galantamine // Clin. Pharmacokinet. 2003. V. 42. № 15. P. 1383–1392.
22. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State; a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. 1975. V. 12. P. 189–198.
23. Fuchsberger T., Moller H.J., Hampel H. Current therapy of patients with dementia // MMW Fortschr. Med. 2003. V. 26. № 145. Suppl. 2. P. 49–52, 54.
24. Galasko D., Kershaw P.R., Schneider L. et al. Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease // J. Am. Geriatr. Soc. 2004. V. 52. № 7. P. 1070–1076.
25. Geerts H. Indicators of neuroprotection with galantamine // Brain Res. Bull. 2005. V. 64. № 6. P. 519–524.
26. Harry R.D., Zakzanis K.K. A comparison of donepezil and galantamine in the treatment of cognitive symptoms of Alzheimer's disease: a

- meta-analysis // *Hum. Psychopharmacol.* 2005. V. 20. № 3. P. 183–187.
27. *Ibach B., Haen E.* Acetylcholinesterase inhibition in Alzheimer's disease // *Curr. Pharm. Des.* 2004. V. 10. № 3. P. 231–251.
28. *Keltner N.L., Zielinski A.L., Hardin M.S.* Drugs used for cognitive symptoms of Alzheimer's disease // *Perspect. Psychiatr. Care.* 2001. V. 37. № 1. P. 31–34.
29. *Kurz A.F., Erkinjuntti T., Small G.W. et al.* Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease // *Eur. J. Neurol.* 2003. V. 10. № 6. P. 633–640.
30. *Lezak M.D.* Neuropsychology Assessment. N.Y.: University Press, 1983. 768 p.
31. *López-Pousa S., Turon-Estrada A., Garre-Olmo J. et al.* Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over a 6-month period // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis.* 2005. V. 19. № 4. P. 189–195.
32. *Loy C., Schneider L.* Galantamine for Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. V. 18. № 4. P. CD001747.
33. *Marcusson J., Bullock R., Gauthier S. et al.* Galantamine demonstrates efficacy and safety in elderly patients with Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Ass. Dis.* 2003. V. 17. Suppl. 3. P. S86–91.
34. *Orgogozo J.M., Small G.W., Hammond G. et al.* Effects of galantamine in patients with mild Alzheimer's disease // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. V. 20. № 11. P. 1815–1820.
35. *Pirttilä T., Wilcock G., Truyen L., Damaraju C.V.* Long-term efficacy and safety of galantamine in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: multicenter trial // *Eur. J. Neurol.* 2004. V. 11. № 11. P. 734–741.
36. *Raskind M.A., Peskind E.R., Truyen L. et al.* The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial // *Arch. Neurol.* 2004. V. 61. № 2. P. 252–256.
37. *Rockwood K., Macknight C., Wentzel C. et al.* The Diagnosis of “mixed” dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 903. P. 522–528.
38. *Sano M., Wilcock G.K., van Baelen B., Kavanagh S.* The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2003. V. 18. № 10. P. 942–950.
39. *Suh G.H., Yeon Jung H., Uk Lee C. et al.; Korean Galantamine Study Group.* A prospective, double-blind, community-controlled comparison of three doses of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in a Korean population // *Clin. Ther.* 2004. V. 26. № 10. P. 1608–1618.
40. *Tariot P.* Related Articles, Links Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease // *Exp. Opin. Pharmacother.* 2001. V. 2. № 12. P. 2027–2049.
41. *Winblad B., Jelic V.* Long-term treatment of Alzheimer disease: efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors // *Alzheimer Dis. Ass. Dis.* 2004. V. 18. Suppl. 1. P. S2–S8.
42. *Yanagisawa K.* Natural progression of Alzheimer's disease (AD): a perspective on possible therapies for advanced AD // *Rinsho Shinkeigaku.* 2004. V. 44. № 11. P. 921–923.

Three-Year Experience of Treating Dementia of the Alzheimer's Type and Mixed Dementia

E.V. Kostenko, L.V. Petrova, D.A. Basse, A.V. Lebedeva, and A.N. Boyko

The article deals with pathogenesis of pre-senile and senile dementia and the role of cholinergic pharmacotherapy in the prevention and treatment of different types of dementia. We provide the results of the study of clinical efficacy and tolerability of 36-month galantamine (Reminyl) monotherapy in patients with mixed dementia with Alzheimer's component. The study showed efficacy and good tolerability of galantamine in treatment of different types of mild and moderate dementia. The drug can be administered to outpatients with dementia of the Alzheimer's type and mixed dementia. It prevents disease progression, promotes social adaptation of patients and improves their quality of life.

Key words: dementia of the Alzheimer's type, mixed dementia, cholinergic pharmacotherapy, galantamine.