

1. Agrawal Y., Carey J.P., Della Santina C.C. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2004. Arch Int Med 2009;169(10):938–44
2. Sixt E., Landahl S. Postural disturbances in a 75-year-old population: I. Prevalence and functional consequences. Age Ageing 1984;16:393–8.
3. Rascol O., Hain T.C., Brefel C. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. A pharmacological review. Drugs 1995;50(5):777–91.
4. Venail F., Biboulet R., Mondain M. A protective effect of 5-HT₃ antagonist against vestibular deficit? Metoclopramide versus ondansetron at the early stage of vestibular neuritis: A pilot study. Eur Arch Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2012;129(2):65–8.
5. Мельников О.А., Замерград М.В. Доброкачественное позиционное головокружение. Леч врач 2000;1:15–19.
6. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Ротермел Е.В. Диагноз и лечение доброкачественного пароксизмального головокружения. Вестн оторинолар 2007;1:4–7.
7. Korres S.G., Balatsouras D.G., Papouliakos S. et al. Benign paroxysmal positional vertigo and its management. Med Sci Monit 2007;13:275–82.
8. Brandt T., Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer, 2004;208 p.
9. Guneri E.A., Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg 2012;146(1):104–8.
10. Kulcu D.G., Yanik B., Boynukalin S. Efficacy of a home-based exercise program on benign paroxysmal positional vertigo compared with betahistine. J Otolaryngol Head Neck Surg 2008;37(3):373–9.
11. Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. Болезнь Меньера. М.: МИА, 1999;524 с.
12. Gates G.A. Meniere's disease review 2005. J Am Acad Audiol 2006;17:16–26.
13. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer, 2000; 503 p.
14. Hain T.C., Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. CNS Drugs 2003;17(2):85–100.
15. Mira E., Guidetti G., Ghilardi L. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003;260(2):73–7.
16. Lezius F., Adrion C., Mansmann U. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Meniere's disease: a case series. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;268(8):1237–40.
17. Pirodda A., Brandolini C., Raimondi M.C. Meniere's disease: update of etiopathogenetic theories and proposal of a possible model of explanation. Acta Clin Belg 2010;65(3):170–5.
18. Casani A.P., Piaggi P., Cerchiai N. Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2012;146(3):430–7.
19. Pullens B., van Benthem P.P. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011;16(3).CD008234.
20. Baloh R.W. Clinical practice. Vestibular neuritis. N Engl J Med 2003;348(11):1027–32.
21. Strupp M., Zingler V.C., Arbusow V. et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. N Engl J Med 2004;351:354–61.
22. Fishman J.M., Burgess C., Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). Cochrane Database Syst Rev 2011;11(5).CD008607.
23. Hillier S.L., McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2011;16(2).CD005397.
24. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Дифференциальный диагноз, прогноз и лечение острого вестибулярного головокружения. Неврол журн 2007;6:21–5.
25. Штульман Д.Р. Головокружение и нарушение равновесия. В кн.: Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005;125–30.
26. Strupp M., Thurtell M.J., Shaikh A.G. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. J Neurol 2011;258(7):1207–22.
27. Thurtell M.J., Leigh R.J. Treatment of nystagmus. Curr Treat Options Neurol 2012;14(1):60–72.
28. Celebisoy N., Gökcaay F., Sirin H. et al. Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings. Cephalalgia 2008;28:72–7.
29. Crevits L., Bosman T. Migraine-related vertigo: towards a distinctive entity. Clin Neurol Neurosurg 2005;107:82–7.
30. Dieterich M., Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? J Neurol 1999;246:883–92.
31. Eggers S.D. Migraine-related vertigo: diagnosis and treatment. Curr Pain Headache Rep 2007;11:217–26.
32. Reploeg M.D., Goebel J.A. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. Otol Neurotol 2002;23:364–71.
33. Neuhauser H., Radtke A., Brevern M. et al. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: A pilot randomized placebo-controlled trial. Neurology 2003;60:882–3.
34. Bisdorff A.R. Treatment of migraine related dizziness: patient characteristics and management options. Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb 2004;2:103–8.
35. Gans R.E. Vestibular rehabilitation: protocols and programs. San Diego: Singular Publishing group, 1996;120 p.
36. Herdman S.J. (ed.). Vestibular Rehabilitation. 2nd ed. Philadelphia, PA: FA Davis, 2000.
37. Curthoys I.S. Vestibular compensation and substitution. Curr Opin Neurol 2000;13:27–30.
38. Fernandes C.M., Samuel J. The use of piracetam in vertigo. S Afr Med J 1985;68:806–8.
39. Hamann K.F. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. HNO 2007;55:258–63.
40. Redon C., Lopez C., Bernard-Demanze L. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. J Clin Pharmacol 2011;51(4):538–48.
41. Lacour M., Tighilet B. Vestibular compensation in the cat: the role of the histaminergic system. Acta Otolaryngol (Suppl) 2000;544:15–8.
42. Tighilet B., Leonard J., Lacour M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. J Vestib Res 1995;5:53–66.

Е.Е. Васенина, О.С. Левин

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «РМАПО», Москва

Особенности применения трансдермальной формы ривастигмина при болезни Альцгеймера

Одним из ключевых факторов развития когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (БА) является холинергический дефицит, связанный преимущественно с дегенерацией нейронов базального ядра Мейнерта. В лечении легкой и среднетяжелой деменции при БА используют ингибиторы холинэстеразы. Однако широкое применение препаратов этой группы сдерживается высокой частотой некоторых побочных эффектов. Применение новой лекарственной формы ривастигмина для трансдермального введения (пластырь) существенно снижает риск побочного действия, связанного, прежде всего, с негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт, и повышает приверженность лечению. Таким образом, увеличивается число больных, которым можно длительно назначать препарат в оптимальной терапевтической дозе.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ингибиторы холинэстеразы, ривастигмин, трансдермальное введение.

Контакты: Елена Евгеньевна Васенина hel_yas@mail.ru

The specific features of using a rivastigmine transdermal formulation in Alzheimer's disease

E.E. Vasenina O.S. Levin

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Cholinergic deficiency associated mainly with the degeneration of neurons in the nucleus basalis of Meynert is one of the key factors of the development of cognitive impairments in Alzheimer's disease (AD). Cholinesterase inhibitors are used to treat mild and moderate dementia in AD. However, the wide use of this group of agents is limited by the high incidence of some side effects. The application of a novel rivastigmine transdermal (patch) formulation substantially reduces the risk of adverse reactions chiefly associated with a negative effect on the gastrointestinal tract and increases treatment adherence. Thus, there is a rise in the number of patients who may be given the drug in the optimal therapeutic dose for a long time.

Key words: *Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, rivastigmine, transdermal administration.*

Contact: *Elena Evgenyevna Vasenina hel_yas@mail.ru*

Деменция становится все более актуальной медико-социальной проблемой в связи с общей тенденцией к увеличению продолжительности жизни и доли пожилых людей. В этиологической структуре деменции более 60% случаев (в «чистом» виде или в комбинации с цереброваскулярным заболеванием) приходится на болезнь Альцгеймера (БА) [1–3]. Поведенческие нарушения, снижение бытовой независимости и потребность в постороннем уходе у пациентов с БА приводят к увеличению затрат государства на их лечение и обслуживание, а также на преодоление социальной дезадаптации ухаживающих за ними лиц [4, 5].

В основе БА лежит прогрессирующий дегенеративный процесс, связанный с нарушением метаболизма и отложением в мозговой ткани бета-амилоида и гиперфосфорилированного тау-протеина [2, 6]. Чаще всего заболевание носит спорадический характер. Семейный анамнез выявляется не более чем в 5% случаев БА с поздним и примерно в 15% случаев с ранним (до 60 лет) началом [2]. Гибель нейронов приводит к диффузной атрофии мозга, наиболее выраженной в височно-теменной области, что сопровождается гибелью синапсов, а также прилежащих подкорковых структур [1, 2, 6]. Патогенез БА связывают с нарушением процесса расщепления трансмембранного белка – предшественника амилоида (APP), что приводит к накоплению бета-амилоида и отложению в клетках гиперфосфорилированного тау-протеина. По некоторым данным [1, 6], отложение бета-амилоида может также вызывать воспалительный процесс и оказывать непосредственное токсическое действие на клетки.

Гистологически при БА выявляются амилоидные (сенильные) бляшки, нейрофибрилярные клубочки, уменьшение числа нейронов и синапсов, амилоидная ангиопатия. В развитии когнитивных и аффективных нарушений при БА определенную роль играют нейромедиаторные изменения со снижением выработки ацетилхолина, серотонина, норадреналина, глутамата [2, 4].

Дефицит холинергической системы, подтверждаемый как патоморфологическими исследованиями, так и методами функциональной нейровизуализации, – один из факторов когнитивного снижения при БА. Основной причиной холинергического дефицита при БА является дегенерация базального ядра Мейнерта – главного источника холинергической иннервации коры и гиппокампальной области [2, 3]. Подтверждением холинергической гипотезы происхождения когнитивного дефицита при БА служит также доказанная в ряде рандомизированных кон-

тролируемых исследований эффективность ингибиторов холинэстеразы, которые блокируют ферменты, разрушающие ацетилхолин, что способствует более длительному пребыванию медиатора в синаптической щели и усилению холинергической передачи [2, 7, 8].

В настоящее время для лечения БА применяют три основных ингибитора холинэстеразы – ривастигмин, галантамин и донепезил. Все эти препараты, по данным многочисленных контролируемых исследований, эффективны при легкой и средней тяжести деменции на фоне БА и являются средствами выбора у таких пациентов [7, 9]. В последние годы проводятся клинические испытания более высоких доз ингибиторов холинэстеразы у больных с тяжелой стадией БА, однако данные этих исследований еще предстоит оценить. Кроме того, в соответствии с результатами контролируемых исследований в настоящее время разрешено использование ривастигмина для применения внутрь при болезни Паркинсона с деменцией, а галантамина – при смешанной деменции (комбинации БА с цереброваскулярным заболеванием).

Каждый из трех ингибиторов холинэстеразы имеет особенности фармакологического действия, которые могут влиять на клинический эффект. Например, ривастигмин действует на оба фермента, расщепляющие ацетилхолин (ацетил- и бутирилхолинэстеразу), а галантамин модулирует активность никотиновых холинорецепторов.

Ривастигмин характеризуется большей избирательностью, связываясь преимущественно с G₁-изоферментом ацетилхолинэстеразы, который представлен главным образом в нервной системе, что обеспечивает меньшее количество побочных эффектов, связанных с ингибированием данного фермента на периферии [9, 10]. Активность ривастигмина в отношении блокирования бутирилхолинэстераз увеличивается по мере прогрессирования заболевания, что, возможно, расширяет терапевтическое окно, делая препарат перспективным для лечения более тяжелой стадии деменции [9].

Клиническая эффективность ривастигмина носит дозозависимый характер. При применении внутрь более высоких доз препарата (6–12 мг/сут) отмечены более существенное и стойкое улучшение когнитивных функций и уменьшение выраженности нарушений повседневной активности [5]. Хотя первоначальный эффект по мере прогрессирования заболевания может истощаться, в ряде исследований показано, что у значительной части больных он остается клинически значимым на протяжении нескольких лет [11]. Достигнутый в первые 6 мес уровень эф-

фективности (замедление нарастания когнитивных и функциональных нарушений) у части пациентов сохраняется примерно 5 лет. При применении более высокой дозы препарата (6–12 мг/сут) отмечен отчетливый дозозависимый эффект в отношении когнитивных функций. Замедление когнитивного снижения — весьма желательный результат лечения БА. Это позволяет ухаживающим лицам приспособиться к ситуации, преодолеть дистресс, отложить момент, когда пациента приходится помещать в специализированное учреждение [4, 9, 11].

Анализ контролируемых исследований ингибиторов холинэстеразы, в частности метаанализ 9 крупных исследований ривастигмина, показал, что в наибольшей степени улучшение затрагивает внимание, память, зрительно-пространственные и регуляторные показатели повседневной активности пациентов и их бытовой независимости [11]. Снижение выраженности поведенческих и психотических нарушений приводит к уменьшению потребности в нейролептиках, которые в долгосрочной перспективе способны неблагоприятно влиять на динамику когнитивного снижения [12].

Из-за побочных эффектов ингибиторы холинэстеразы часто назначают в недостаточно эффективной дозе. Хотя некоторые побочные эффекты, например, желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея и др.) чаще бывают временными и дозозависимыми, они нередко вынуждают врача отказаться от применения более высоких и зачастую более эффективных доз препарата [5].

Развитие холинергических побочных эффектов при пероральном приеме чаще обусловлено особенностями фармакокинетики препарата: достижением максимальной концентрации (пика дозы) в крови (C_{max}) за короткое время (T_{max}), а также перепадами его содержания в плазме в период действия [13]. Для снижения риска побочных эффектов предлагалось принимать препарат одновременно с приемом пищи, что замедляло скорость всасывания и уменьшало колебания концентрации препарата в течение суток [14].

Трансдермальное введение (пластырь), доступное сегодня только для ривастигмина, позволяет избежать ряда побочных эффектов благодаря снижению C_{max} и увеличению T_{max} [13]. Более того, при трансдермальном введении за счет лучшей переносимости препарата повышается приверженность пациента лечению. У небольшой части пациентов применение этой формы препарата затруднено из-за гиперчувствительности кожи [14].

Разработка пластыря с ривастигином стала возможной благодаря низкой молекулярной массе, а также жирно- и водорастворимым свойствам молекулы, что способствовало достаточно свободному поступлению препарата через кожу и гематоэнцефалический барьер и быстрому достижению оптимальной концентрации и целенаправленного действия [13, 15]. В основе создания трансдермальной формы лежит матричная технология, которая направлена на оптимизацию взаимодействия лекарственного вещества с кожей, уменьшение раздражения и обеспечение постепенного всасывания. Трансдермальная система включает 4 основных слоя: поддерживающий (внешний) слой; матрицу с растворенным в ней веществом; липкий слой и отрывной слой — покрытие, которое удаляют перед нанесением пластыря [15].

В открытом исследовании, в котором участвовал 51 пациент с БА, сравнивали фармакокинетику оральной и трансдермальной форм ривастигмина. Установлено, что трансдермальная форма обеспечивает постепенное поступление препарата в кровь, позволяя избежать побочных эффектов, связанных с быстрым наступлением пика дозы при приеме ривастигмина в капсулах [16]. При этом экспозиция (AUC) при применении ривастигмина пластыря 9,5 мг и оральной формы 6 мг 2 раза в день была сопоставимой [16].

Эффективность трансдермальной системы с ривастигином доказана в крупном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании IDEAL. Исследование включало 892 пациента с БА, у которых была легкая и умеренная степень деменции (10–20 баллов по краткой шкале оценки психического статуса — КШОПС), получавших пластырь с ривастигином 9,5 мг, ривастигмин в капсулах 12 мг/сут или плацебо. Оценивали эффективность, безопасность и переносимость препарата в течение 24 нед [17, 18]. Было получено достоверное улучшение когнитивных функций по шкале ADAS-Cog, а также по показателям шкалы общего клинического впечатления (ADCS-CGIC) на 1,6 и 0,3 балла соответственно у пациентов обеих групп, принимавших ривастигмин, по сравнению с плацебо. При этом достоверной разницы показателей в группах больных, получавших разные формы активного препарата, не получено [17]. Оценка повседневной активности показала достоверное улучшение при терапии ривастигином по сравнению с плацебо, при этом не отмечено значимых различий в подгруппах, леченных трансдермальной и оральной формами препарата [18]. При опросе 1096 ухаживающих за больными лиц более 70% из них отдали предпочтение ривастигмину в форме пластыря по сравнению с капсулами ввиду простоты использования, однократности применения, меньшего числа побочных эффектов, удобства применения [15, 19, 20].

Наиболее частые побочные эффекты ингибиторов холинэстеразы (тошнота, рвота, диарея и др.) обусловлены стимуляцией периферических холинергических структур. При применении трансдермальной формы ривастигмина частота развития тошноты, рвоты была меньше в 2–3 раза по сравнению с пероральной формой [18]. Несмотря на это, частота выхода пациентов из исследования в группе, леченной трансдермальной формой препарата, была выше (10,7%), чем в группе, принимавшей капсульную форму (8,5%), и группе плацебо (6%) и в основном была связана с кожными реакциями [17, 18].

В открытом австрийском исследовании [21] желудочно-кишечные реакции при применении пластыря ривастигмина выявлены у 2,9% больных. Различные кожные реакции отмечены в 23% случаев, самые ранние реакции возникали через 12 нед лечения и послужили причиной выхода из исследования только у 6,8% больных. Во всех исследованиях трансдермальной формы ривастигмина установлена ее хорошая переносимость. Более чем 90% пациентов не отмечалось или имелось незначительное или легкое раздражение кожи [16, 18–20, 22]. При этом значимо уменьшилась частота желудочно-кишечных осложнений по сравнению с таковой при терапии капсульной формой ривастигмина. Более 70% ухаживающих за больными лиц отметили удобство применения пластыря без снижения эффективности лечения. Это значительно уменьшило дистресс у родственников и ухаживающих за больными лиц [19, 20].

В настоящее время в нашей стране зарегистрировано 2 формы пластыря ривастигмина – 5 и 10 см². В первом случае в течение 24 ч в кровь поступает 4,6 мг действующего вещества, во втором – 9,5 мг. При применении пластыря необходимо титрование дозы для уменьшения риска развития побочных эффектов. В течение 1 мес больному назначают пластырь 4,6 мг, после чего, при хорошей переносимости, дозу увеличивают до «целевой» – 9,5 мг.

Если ранее применялась капсульная форма ривастигмина в дозе ≤6 мг/сут, его начальная доза при переключении на трансдермальную форму должна быть 4,6 мг. Если доза была >6 мг/сут, можно сразу использовать пластырь 10 см² (9,6 мг/сут). При переводе пациента на трансдермальную форму ривастигмина после других ингибиторов холинэстеразы сначала лучше назначить пластырь 5 см², а затем – 10 см² (9,5 мг/сут). В августе 2012 г. в США разрешена к применению третья форма пластыря ривастигмина – 15 см² (в течение суток высвобождается

13,3 мг препарата), однако в нашей стране она не зарегистрирована.

Пластырь прикрепляют на сутки на верхнюю часть спины, грудную клетку или верхнюю конечность ввиду меньшего процента жировой клетчатки и лучшей биодоступности препарата на этих участках тела. Для лучшей адгезии кожа должна быть чистая (не следует наносить кремы и масла). Место прикрепления пластыря (в частности, сторону) рекомендуется менять.

Таким образом, трансдермальная форма ривастигмина позволяет существенно снизить риск желудочно-кишечных осложнений, повысить приверженность больных терапии и обеспечить длительное поддержание эффективной дозы у большинства пациентов. Кожные реакции отмечаются редко и, как правило, не требуют отмены препарата. Более 70% ухаживающих за больными лиц отдают предпочтение трансдермальной системе ввиду удобства использования, меньшей кратности назначения и частоты побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В. Сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера. М., 2002;90 с.
2. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: Медпресс-информ, 2011;127 с.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол журн 2006;11(прил 1):4–13.
4. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003;319 с.
5. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции. Журн неврол и психиатр 2010;9:76–82.
6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009;255 с.
7. Alva G., Cummings J.L. Relative tolerability of Alzheimer's disease treatments. Psychiatry (Edgemont) 2008;5:27–36.
8. Spencer C.M., Noble S. Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. Drugs Aging 1998;13:391–411.
9. Grossberg G.T., Stahelin H.B., Messina J.C. et al. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty two classes of medications. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:242–7.
10. Ritchie C.W., Ames D., Clayton T. et al. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2004;12(4):358–69.
11. Birks J., Iakovidou V., Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD001191.
12. Verny M., Fremont P., Bourrin J.C. et al. Reduced psychotropic drug use in patients with Alzheimer's disease receiving rivastigmine: results of the EXELAN study. J Drug Ass 2004;7:1–10.
13. Lefe`vre G., Sedek G., Jhee S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. Clin Pharmacol Ther 2008;83:106–14.
14. Levin C., Maibach H. Transdermal drug delivery system: an overview. In: Marzulli and Maibach's Dermatotoxicology. 7th edn. H. Zhai, H.I. Maibach (eds). Boca Raton, FL: CRC Press, 2008:101–6.
15. Winblad B., Machado J.C. Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. Expert Opin Drug Deliv 2008;5:1377–86.
16. Mercier F., Lefe`vre G., Huang H.L. et al. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. Curr Med Res Opin 2007;23:3199–204.
17. Winblad B., Cummings J., Andreasen N. et al. A six-month doubleblind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22:456–67.
18. Winblad B., Grossberg G., Frölich L. et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology 2007;69(Suppl 1):S14–22.
19. Blesa R., Ballard C., Orgogozo J.-M. et al. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. Neurol 2007;69(Suppl 1):S23–8.
20. Winblad B., Kawata A.K., Beusterien K.M. et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22:485–91.
21. Schmidt R, Alf C, Bancher C et al. Transdermal rivastigmine patch in outpatient services in Austria: a naturalistic study in 103 patients with Alzheimer dementia. Neuropsychiatrie 2009; 23: 58–63.
22. Feldman H.H., Lane R. Rivastigmine: a placebo-controlled trial of BID and TID regimens in patients with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:1056–63.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.