

Тювина Н.А., Балабанова В.В.

Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Лечение болезни Альцгеймера

Представлены современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, профилактике и лечении болезни Альцгеймера (БА). Отмечена роль ацетилхолинового и глутаматергического компонентов нейротрансмиссии в патогенезе болезни, а также их взаимодействие, что важно учитывать для получения потенцированного ответа при проведении терапии, включающей оба эти компонента. Рассмотрены различные подходы к терапии БА на основе современных представлений о патогенетических механизмах дегенеративного процесса и с учетом клинических особенностей развития заболевания (характера психопатологической симптоматики, стадии течения). Особое внимание уделено компенсаторной терапии, направленной на восполнение дефицита холинергической и глутаматергической нейротрансмиссии. Также освещены вопросы, касающиеся возможности применения психофармакологических препаратов и необходимости психотерапевтической работы с родственниками больных БА. Представлены данные об эффективности заместительной терапии при разных стадиях деменции, которая способствует замедлению дегенеративных процессов и определенной стабилизации психического состояния.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; эпидемиология; этиология и патогенез; терапия; ингибиторы ацетилхолинэстеразы; акатинол мемантин.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Балабанова ВВ. Лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):80–85.

Treatment for Alzheimer's diseases

Tyuvina N.A., Balabanova V.V.

*Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021*

The paper gives an update on the epidemiology, etiology, pathogenesis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease (AD). It points out the role of acetylcholine and glutamatergic components of neurotransmission in the pathogenesis of the disease, as well as their interactions, which is important to keep in mind to have a potentiated response to therapy that includes both these components. Different approaches to AD therapy are considered on the basis of the current ideas on the pathogenetic mechanisms of a degenerative process and with regard to the clinical features of the disease (the nature of the psychopathological symptoms of the disease and its stage). Particular emphasis is placed on compensatory therapy for deficient cholinergic and glutamatergic neurotransmission. Whether psychopharmacological agents may be used and psychotherapeutic work with the relatives of patients with AD should be done are also highlighted. Data on the efficiency of replacement therapy for different dementia stages, which promotes a delay in degenerative processes and a definite stabilization of the mental status, are presented.

Key words: Alzheimer's disease; epidemiology; etiology and pathogenesis; therapy; acetylcholinesterase inhibitors; akatinol memantine.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Balabanova VV. Treatment for Alzheimer's diseases. Neurology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks. 2015; 7(3):80–85.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-80-85>

Болезнь Альцгеймера (БА), впервые описанная А. Alzheimer более 100 лет назад, представляет собой неуклонно прогрессирующий дегенеративный процесс, приводящий к тотальной деменции. Атрофия коры и лимбической системы сопровождается необратимыми нарушениями неврологических и психических функций преимущественно дефицитарного характера. При БА происходит нарастающий распад памяти, интеллекта и высших корковых функций (речи, праксиса, гнозиса, чтения, письма, счета), приводящий к тотальному слабоумию с развитием беспомощности и необходимостью ухода и постоянного наблюдения за пациентом. В соответствии с современными диагностическими критериями МКБ-10, к БА относится не только описанная автором довольно редкая ранняя, или пресенильная, форма деменции, но и широко распростра-

ненное старческое слабоумие альцгеймеровского типа (сенильная деменция).

Эпидемиология

По данным американских исследователей, к 2030 г. доля людей пожилого и старческого возраста (старше 65 лет) во всем мире увеличится до 1 млрд, по сравнению с 420 млн в 2000 г, а в пропорциональном отношении — с 7 до 12%. В развитых странах популяция людей пенсионного возраста увеличится с 59 до 71%. На сегодняшний день БА страдают около 25 млн человек. При этом частота деменции альцгеймеровского типа в возрасте 60 лет составляет 1%, далее этот показатель удваивается каждые 5 лет, достигая 30% к 85–90 годам [1]. По данным отечественных авторов, распространенность деменции у пациентов 60–69 лет составляет 0,6%, 70–79 лет — 3,6%,

80–89 лет и старше – 15% [2]. Соответствующие по возрасту обобщенные показатели EURODERM определялись отдельно для лиц мужского и женского пола. У мужчин они достигали 0,3; 2,5; 10%, у женщин – 0,4; 3,6; 11,2% [3].

Удельный вес деменции альцгеймеровского типа среди прогрессирующих деменций различного происхождения очень велик – от 60 до 70%. Пресенильная деменция встречается лишь в 2% случаев [4]. У 10% больных деменция альцгеймеровского типа сочетается с сосудистым слабоумием [4]. Продолжительность БА в среднем составляет 8–10 лет, но возможно ее более длительное, затяжное течение (до 20 лет) или катастрофическое – от 2 до 4 лет [5]. В США БА занимает 4-е место среди причин смерти [6]. У большей части пациентов (до 40%) БА не диагностируется, а почти половина из тех, кому этот диагноз поставлен, не получают лечения [7].

БА относят к заболеваниям с мультифакторной этиологией. Рассматривают влияние связанных с возрастом биологических процессов, генетической предрасположенности, а также различных факторов, способствующих возникновению болезни или в определенной степени его предотвращающих.

В многочисленных сравнительных исследованиях популярнейших больных и здоровых были установлены факторы риска развития деменции альцгеймеровского типа [8]. К общепризнанным предикторам БА относятся: пожилой и старческий возраст, отягощенная деменцией альцгеймеровского типа наследственность, наличие определенных аллелей в генах. Обсуждается значение сосудистых факторов, в частности повышения артериального давления (АД) в среднем возрасте (40–60 лет) в генезе когнитивных нарушений (КН) и БА [9], а также указывается, что повышение АД в позднем возрасте незначительно коррелирует со снижением когнитивных функций и деменцией [10]. Сахарный диабет 2-го типа удваивает риск БА [11]. Как сниженная, так и избыточная масса тела также коррелирует с риском развития БА [12]. К вероятным предикторам деменции альцгеймеровского типа относят наличие черепно-мозговых травм [13], заболеваний щитовидной железы [14] и депрессивных расстройств в анамнезе [15], поздний возраст матери при рождении [16], стресс [17], дефицит фолиевой кислоты, витамина В₂ и антиоксидантов (витамины А, Е и С). Все эти факторы способны так или иначе запускать механизмы апоптоза и гибели нейронов или участвовать в них. В то же время ряд психосоциальных факторов могут играть протективную роль. К ним относятся высокий образовательный уровень, умственная, социальная и физическая активность [18, 19], способствующие нейрогенезу и синаптогенезу, что является основанием для выработки рекомендаций по профилактике БА. Уменьшение вероятности развития заболевания при применении эстрогенов [20], нестероидных противовоспалительных препаратов [21], курении [22], регулярном употреблении небольших доз алкоголя [23], рыбы (omega-3 жирных кислот) и овощей [24] остается дискуссионным.

Этиология и патогенез

Несмотря на существование многочисленных гипотез этиологии БА, истинные причины возникновения БА и деменции альцгеймеровского типа в настоящее время неизвестны. Накопленные в последние десятилетия данные генетических, биологических, нейрохимических, нейрофизиологических исследований в определенной степени проясняют механизм образования специфических структурных

элементов – нейритических (сенильных) бляшек и нейрофибриллярных клубков, описанных А. Альцгеймером еще в 1906 г. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у лиц, имеющих родственников первой степени родства, страдающих БА, риск заболевания возрастает в 3,5 раза [25]. Конкордантность по БА у dizygoticных близнецов составляет 35%, а у monozygoticных – более 80% [26]. Общеизвестными являются три гена: *APP* (*amyloid precursor protein*), *PS1* (*presenilin 1*) и *PS2* (*presenilin 2*), мутации в которых способствуют запуску нейродегенеративных процессов при БА с ранним началом. Мутации гена *APOE* (*apolipoprotein E*) ассоциируются с деменцией альцгеймеровского типа с поздним началом [27]. Мутации гена *APP* вызывают изменение молекулы β-амилоида, усиленную продукцию и агрегацию аномальных пептидов в амилоидные (нейритические) бляшки. Роль генов-мутантов *PS1* и *PS2* в гиперпродукции измененного β-амилоида также подтверждена во многих исследованиях [28]. Механизм участия гена *APOE* в генезе деменции альцгеймеровского типа неясен, учитывая его полиморфизм и присутствие в качестве фактора риска при сердечно-сосудистых заболеваниях [29, 30]. Тем не менее в ряде работ подтверждена прямая связь между *APOE 4allele* и β-амилоидом. В соответствии с этой версией патологический амилоидогенез лежит в основе патогенеза БА, предшествует нейрофибриллярным изменениям и является ключевым звеном в нейрональной дисфункции и дегенеративном процессе [31]. Важнейшей особенностью БА является отложение β-амилоида не в ассоциативной коре (в ней амилоидные бляшки часто обнаруживаются и у людей старческого возраста без деменции), а в первичных кортикальных областях (зрительной и моторной коре) [32] и на этапе тяжелой деменции – в мозжечке и стволе мозга, реже в спинном мозге [33]. Таким образом, основное внимание уделяется не плотности β-амилоида, а областям мозга, вовлеченным в процесс его отложения. Тяжесть же деменции связывают с накоплением внеклеточных нейрофибриллярных клубков, воспалительным процессом, обусловленным отложением β-амилоида и утратой синапсов [34]. Нейрофибриллярные клубки состоят из гиперфосфорилированного тау-протеина, образующего парноскрученные тау-молекулы, находящиеся в цитоплазме нейронов и вызывающие гибель клетки. Помимо нарушения процесса фосфорилирования белков, гибели нейронов способствуют изменения в метаболизме глюкозы [34], уменьшение синтеза аденозинтрифосфата и ацетилхолина, активация перекисного окисления липидов [35].

Прогрессирующий нейродегенеративный процесс распространяется на кору височных, теменных и затылочных отделов головного мозга и приводит не только к структурным изменениям, но и к возникновению нейротрансмиттерного дефицита в холинергической, глутаматергической, серотонинергической и других медиаторных системах. В многочисленных исследованиях доказано, что снижение уровня церебрального ацетилхолина при разрушении гиппокампа, поражении нейронов медиобазальной лобной коры, височных отделов головного мозга коррелирует с нарушениями памяти и развитием деменции. При анализе биоптатов неокортекса установлено, что при БА существенно снижен захват холина, активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ), а также синтез ацетилхолина, что указывало на потерю пресинаптических окончаний ацетилхолиновых нейронов [36]. Эти и другие данные легли в основу так называемых

мой холинергической гипотезы патогенеза БА [37]. Особое место в патогенезе КН при БА отводится ядру Мейнерта, обеспечивающему холинергическую иннервацию коры головного мозга и обладающему таким типом рецепторов фактора роста нервов, которые по аминокислотному составу рецепторного белка сходны с рецепторами, запускающими апоптоз [38]. В результате на поздних этапах БА погибает до 90% нейронов ядра Мейнерта. В процессе разработки ацетилхолинергической гипотезы КН было также установлено потенцирующее влияние ацетилхолина на амилоидогенез. Это влияние подтверждается тем, что ферменты, участвующие в метаболизме ацетилхолина, в частности бутирилхолинэстераза, способствуют отложению β -амилоида [35]. Таким образом, воздействие на церебральную ацетилхолинергическую медиацию способствует уменьшению скорости отложения амилоидного белка в веществе головного мозга, т. е. сдерживанию прогрессирования БА [39, 40].

Большое значение в последние годы придается глутаматергической нейротрансмиссии, оказывающей нейропротективное действие на когнитивные, психомоторные, эмоциональные функции. В соответствии с глутаматергической гипотезой снижение когнитивных способностей у пациентов с БА связано с повреждением нейронов, вызванным чрезмерной активацией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов) в результате воздействия глутамата (L-глутаминовой кислоты). Глутамат — важнейший возбуждающий нейромедиатор в нервной системе, участвующий в ускорении синаптической передачи нервного импульса и способный вызывать продолжительные изменения возбудимости нейронов, включая долговременную потенциацию и депрессию. Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии заключается в снижении уровня обратного захвата глиальной клеткой свободного глутамата, что приводит к образованию аномально высокой концентрации глутамата в синапсах. Глутамат блокирует нервную клетку, оставляя ее в открытом положении и позволяя кальцию беспрепятственно проникать внутрь. Кальций повреждает структуру и ДНК клетки, создавая каскадную реакцию по мере гибели клеток и высвобождения глутамата, который поражает близлежащие клетки, способствуя распространению патологического процесса [35]. Было введено понятие иксайтотоксичности — процесса разрушения нервных клеток вследствие их сверхраздражения в результате образования аномально высокой концентрации глутамата. На основе этих гипотез были разработаны эффективные препараты для симптоматической терапии различных проявлений БА.

Важным обоснованием для поиска эффективных подходов к лечению БА послужили также данные о тесной связи глутаматергической и ацетилхолинергической нейромедиаторных систем. Глутаматергические нейроны имеют синаптические связи с холинергическими нейронами, а последние также влияют на глутаматергическую трансмиссию в коре и гиппокампе [41]. Таким образом, дисфункция этих двух нейромедиаторных систем играет центральную роль в развитии основных клинических проявлений БА.

Лечение

Терапия БА — сложная проблема как для врачей, так и для пациентов. Проблемы врачей связаны с низким уровнем знаний в этой области (особенно это касается медицинского персонала поликлиник), а ведь от врача зависят свое-

временность и правильность диагностики, адекватность назначаемой терапии, разъяснительная работа с родственниками больных. Пациенты в свою очередь поздно обращаются за помощью из-за раннего снижения критики к своему состоянию, а родственники обычно плохо осведомлены о заболеваниях, протекающих с деменцией и считают подобные нарушения возрастной особенностью. Ни у врачей, ни у пациентов часто нет четких ответов на самые простые вопросы: какой препарат и в какой дозе назначить, как долго продолжать терапию и какие результаты следует ожидать.

Лечение БА должно проводиться комплексно с использованием разных препаратов, действие которых направлено на важнейшие механизмы развития заболевания. Основные направления лечения: компенсаторная (заместительная) терапия, нейропротективная терапия, психофармакотерапия продуктивных психических расстройств, психологическая коррекция, уход за больными. Заместительная терапия основана на восполнении нейротрансмиттерного дефицита в различных медиаторных системах: холинергической, глутаматергической, серотонинергической. Первой группой лекарственных средств, разработанных для компенсаторной терапии, были ингибиторы АХЭ. Наиболее эффективными и часто применяемыми среди них являются ривастигмин, галантамин, донепезил. Эффективность препаратов оценивается по непосредственному влиянию на когнитивные функции, поведенческие нарушения и адаптацию, а также на различные некогнитивные психические расстройства. Хорошо известно положительное действие этих препаратов при легкой и умеренной деменции [42, 43]. В ряде исследований показано, что ингибиторы АХЭ влияют на психические расстройства (эмоциональные, бредовые, поведенческие), что свидетельствует о единстве их патогенеза с КН [44] и возможность применения в поздних стадиях болезни. Учитывая предполагаемое влияние ингибиторов АХЭ на амилоидогенез и прогрессирование дегенеративного процесса, рекомендуется раннее начало терапии. Эффективность лечения напрямую зависит от дозы препарата и продолжительности терапии, что в свою очередь непосредственно связано с наличием побочных эффектов и переносимостью [45]. Для преодоления нежелательных реакций используют постепенное повышение дозы, малый шаг титрации, безопасные лекарственные формы и новые способы введения.

Влияние на глутаматную нейротрансмиссию оказывают антагонисты NMDA-рецепторов, единственным оригинальным представителем которых является акатинол мемантин. Теоретически терапевтическую активность мемантина определяют его воздействием на 4 вида рецепторов: NMDA-рецепторы, α_7 -никотиновые холинергические рецепторы, $\alpha_9/10$ -никотиновые и 5-HT₃-рецепторы [46], что обеспечивает основные направления его действия. Клиническая эффективность акатинола мемантина характеризуется улучшением (или сохранением в более поздних стадиях) когнитивных и психомоторных функций, обучаемости, повседневной деятельности, снижением зависимости от опекунов [46, 47]. На метаболизм мемантина не влияет система цитохрома P450, поэтому вероятность возникновения межлекарственных взаимодействий достаточно низкая [48].

Эффективность мемантина зависит от дозы. На основании результатов проведенных клинических исследований рекомендуется постепенное повышение дозы препарата: в течение 1-й недели необходимо назначать 5 мг (1/2 таблетки

10 мг), на 2-й неделе — 10 мг, на 3-й — 15 мг, на 4-й — 20 мг (2 таблетки), поддерживающая терапия проводится в дозе 20 мг в день. В настоящее время имеется удобная упаковка акатинола мемантина для стартовой терапии, которая содержит 4 блистера по 7 таблеток с возрастающей дозой: 5; 10; 15 и 20 мг. Блистеры маркированы по дням терапии, что обеспечивает удобство титрования и контроль за лечением.

Хорошая переносимость препарата даже при длительном применении позволяет поддерживать режим терапии [49]. Исследование, проведенное в США В. Reisberg и соавт. [50], в котором участвовали 252 амбулаторных пациента с БА средней и тяжелой степени, показало, что получавшие акатинол мемантин имели постоянное преимущество по сравнению с группой плацебо по всем 19 показателям, оцененным в рамках ADCS — ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study). Это преимущество, в частности, было подтверждено для таких видов деятельности, как удержание внимания во время беседы, уборка посуды со стола после еды, вынос мусора, прогулка вокруг дома, пользование телефоном.

За последние 10 лет проведено много исследований, свидетельствующих об эффективности акатинола мемантина при некогнитивных нервно-психических и поведенческих расстройствах во всех стадиях развития болезни, особенно в стадии умеренной и выраженной деменции [46, 51–53]. Акатинол мемантин достоверно снижал выраженность не только нарушений невротического уровня (депрессии, апатии, тревоги, раздражительности), отклонений в поведении (нарушение пищевого поведения, агрессивности), но и психотических симптомов в виде бреда и галлюцинаций [54]. Метаанализ 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал достоверное снижение балла по опроснику нервно-психических нарушений в группе принимавших акатинол [52]. В ряде исследований отмечено, что акатинол мемантин более эффективен при купировании нервно-психических расстройств по сравнению не только с плацебо, но и с ингибиторами АХЭ [55]. Это связывают с активностью мемантина как антагониста 5-НТ₃-рецепторов, которая проявляется в тех же концентрациях, что и его эффект как неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов [56]. Мемантин, как и другие неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов, в частности нерамексан и прочие аминокислоты, оказывает на 5-НТ₃-рецепторы эффект, сходный с действием антидепрессантов [57] и антипсихотиков [58]. При этом предполагают, что комбинирование антагонистического действия мемантина на NMDA- и 5-НТ₃-рецепторы может вносить синергичный вклад в его эффективность и безопасность при БА, усиливая желаемый эффект — улучшение когнитивных функций [59] и антидепрессивное действие [57, 59, 60] — и уменьшая такой возможный негативный эффект, как гиперактивация дофаминовых нейронов в мезолимбических областях (следствие антагонистического влияния на NMDA-рецепторы) [61].

Получены данные о целесообразности сочетания мемантина с витамином D, что позволяет усилить положительное влияние на когнитивную сферу [62].

Данные исследований о наличии серотонинергической недостаточности у больных с БА послужили основой для применения у них антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

(СИОЗС) для лечения депрессивных нарушений, особенно часто встречающихся в ранней стадии болезни. Изучение эффективности такой терапии показало не только уменьшение депрессивных симптомов, но и снижение растерянности, беспомощности, улучшение самообслуживания.

Пока не раскрыт механизм позитивного эффекта при сочетании мемантина и СИОЗС. Предполагают, что добавление СИОЗС способствует усилению эффекта терапии вторично, за счет антидепрессивного действия [63], хотя существует гипотеза об ином, не антидепрессивном, влиянии этой группы антидепрессантов на механизмы нейротрансмиссии. В частности, предполагается, что некоторые антидепрессанты этой группы обладают активностью, сходной с таковой селективных стероидогенных стимуляторов головного мозга, которые синтезируются глутаматергическими нейронами и оказывают модулирующее влияние на взаимодействие ГАМК с ГАМК-рецепторами. Таким образом, облегчая ГАМК-ергическую трансмиссию, флуоксетин и другие СИОЗС эффективны при депрессивных и тревожных нарушениях [64]. Показано, что стероидогенная стимулирующая активность СИОЗС проявляется при их использовании в дозах, значительно меньших, чем те, которые требуются для ингибирования обратного захвата серотонина [64].

В настоящее время широко применяется комбинированная терапия мемантином и ингибиторами АХЭ, которая обеспечивает уменьшение прогрессивности дегенеративного процесса. Это подтверждается рядом исследований, в которых наблюдалось снижение среднегодовых показателей по шкале оценки деменции у получавших комбинированную терапию по сравнению получавшими монотерапию ингибиторами АХЭ и не получавшими лечения [47, 65]. Добавление мемантина к монотерапии ингибиторами АХЭ значительно потенцирует положительное влияние на когнитивные функции [66], замедляя развитие дезадаптации и увеличивая время до поступления пациентов в лечебно-реабилитационный центр [67].

Психофармакотерапия при деменции альцгеймеровского типа должна назначаться только после выяснения причины психических расстройств и с учетом механизма действия препарата. Неадекватное назначение психофармакологических средств может привести к ухудшению общего состояния, а также утяжелению деменции и появлению симптомов делириозной спутанности. В связи с этим противопоказаны препараты с антихолинергическим действием (трициклические антидепрессанты, многие нейролептики), а также транквилизаторы и седативные гипнотики.

Психологическая помощь необходима пациентам с БА для поддержания когнитивных возможностей, сохранения социальной адаптации. Обучающие программы и тренинги более успешны при проведении их на фоне патогенетической терапии. Желательно привлекать медицинских психологов, психотерапевтов не только для реабилитации пациентов, но и для психотерапевтической и разъяснительной работы с родственниками с целью улучшения качества их жизни.

Таким образом, анализ данных литературы, посвященной лечению БА, свидетельствует о том, что эта проблема, несмотря на многочисленные исследования, остается актуальной и требует дальнейшего изучения. В то же время необходимо более широко внедрять в практику уже имеющиеся эффективные методы терапии и профилактики БА.

1. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Age specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*. 1995 May 3;273(17):1354-9.
2. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Милопольская ИМ и др. Танакан в лечении начальных проявлений церебрально-сосудистой недостаточности. Клиническая геронтология 1995;(4):22-3. [Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Milopol'skaya I, et al. Tanakan in the treatment of initial manifestations of cerebrovascular insufficiency. *Klinicheskaya gerontologiya*. 1995;(4):22-3. (In Russ.)].
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol*. 1991 Sep;30(3):381-90.
4. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. Review. *J Neurol Sci*. 2007 Jun 15;257(1-2):80-7. Epub 2007 Feb 26.
5. Штернберг ЭЯ. Клиника деменций пресенильного возраста. Москва: Медицина; 1967. 247с. [Shternberg EYa. *Klinika dementsii presenil'nogo vozrasta* [Clinic of dementia in presenile age]. Moscow: Meditsina; 1967. 247s.]
6. Wang GD, Lai DJ, Burau KD, Du XL. Potential gains in life expectancy from reducing heart disease, cancer, Alzheimer's disease or HIV/AIDS a major causes of death in the USA. *Public Health*. 2013 Apr;127(4):348-56. doi: 10.1016/j.puhe.2013.01.005. Epub 2013 Mar 16.
7. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2005 Feb;62(2):192-5.
8. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(3):8-13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-159>
9. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):141-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.032. Epub 2012 Aug 11.
10. Li G, Rhew IC, Shofer JB, et al. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Aug;55(8):1161-7.
11. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):64-74.
12. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011 May;12(5):e426-37. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x. Epub 2011 Feb 23.
13. Ho L, Zhao W, Dams-O'Connor K, et al. Elevated plasma MCP-1 concentration following traumatic brain injury as a potential «predisposition» factor associated with an increased risk for subsequent development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(2):301-13. doi: 10.3233/JAD-2012-120598.
14. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(3):503-7. doi: 10.3233/JAD-2009-0991.
15. Wu KY, Hsiao IT, Chen CS, et al. Increased brain amyloid deposition in patients with a lifetime history of major depression: evidence on positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Apr;41(4):714-22.
16. Ptok U, Papassotiropoulos A, Maier W, Heun R. Advanced parental age: a risk factor for Alzheimer's disease or depression in the elderly? *Int Psychogeriatr*. 2000 Dec;12(4):445-51.
17. Pardon MC, Rattray I. What do we know about the long-term consequences of stress on ageing and the progression of age-related neurodegenerative disorders? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Aug;32(6):1103-20. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.005. Epub 2008 Mar 18.
18. Foster PP, Rosenblatt KP, Kuljis RO. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2011 May 6;2:28. doi: 10.3389/fneur.2011.00028. eCollection 2011.
19. Paillard T, Rolland Y, de Souto Barreto P. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol*. 2015 Jul;11(3):212-9. doi: 10.3988/jcn.2015.11.3.212.
20. Chakrabarti M, Haque A, Banik NL, et al. Estrogen receptor agonists for attenuation of neuroinflammation and neurodegeneration. *Brain Res Bull*. 2014 Oct;109:22-31. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.09.004. Epub 2014 Sep 20.
21. Enciu AM, Popescu BO. Is there a causal link between inflammation and dementia? *Biomed Res Int*. 2013;2013:316495. doi: 10.1155/2013/316495. Epub 2013 Jun 6.
22. Cho H, Kim C, Kim HJ, et al. Impact of smoking on neurodegeneration and cerebrovascular disease markers in cognitively normal men. *Eur J Neurol*. 2015 Aug 11. doi: 10.1111/ene.12816. [Epub ahead of print]
23. Panza F, Frisardi V, Seripa D, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? Review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Dec;27(12):1218-38. doi: 10.1002/gps.3772. Epub 2012 Mar 7.
24. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother*. 2011 May;11(5):677-708. doi: 10.1586/ern.11.56.
25. Plassman BL, Breitner JC. Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease and vascular dementia with an emphasis on gene-environment interactions. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Oct;44(10):1242-50.
26. Sleegers K, Van Duijn CM. Alzheimer's disease: genes, pathogenesis and risk prediction. *Community Genet*. 2001 Jun;4(4):197-203.
27. Wragg M, Hutton M, Talbot C. The Alzheimer's Disease Collaborative Group. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996 Feb 24;347(9000):509-12.
28. Bohm C, Chen F, Sevalle J, et al. Current and future implications of basic and translational research on amyloid- β peptide production and removal pathways. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(Pt A):3-11. doi: 10.1016/j.mcn.2015.02.016. Epub 2015 Mar 4.
29. Zekonyte J, Sakai K, Nicoll JA, et al. Quantification of molecular interactions between ApoE, amyloid-beta (A β) and laminin: Relevance to accumulation of A β in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Aug 29. pii: S0925-4439(15)00262-8. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.025. [Epub ahead of print]
30. Бойко ЕР, Канева АМ. Апопротеин Е и его значение в клинической физиологии. Успехи физиологических наук. 2009;40(1):3-15. [Boiko ER, Kaneva AM. Apoprotein E and its value in clinical physiology. *Uspехи fiziologicheskikh nauk*. 2009;40(1):3-15. (In Russ.)].
31. Yamaguchi H. Amyloid Morphology and Pathology of Alzheimer's Disease. In: *Molecular Biology of Alzheimer's Disease. Genes and Mechanisms Involved in Amyloid Generation*. Haas S, editor. Harwood academic publishers;1998. P. 2-14.
32. Braak H, Braak E. Pattern of cortical lesions in Alzheimer's disease. In *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics*. Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, Takeda M, Wisniewski HM, editors. England: Wiley; 1997. P. 227-37.
33. Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, et al. Diffuse type of senile plaques in the cerebellum of Alzheimer-type dementia demonstrated by β protein immunostain. *Acta Neuropathol*. 1989;77(3):314-9.
34. Wong PC, Savonenko A, Li T, Price DL. Neurobiology of Alzheimer's Disease. In: *Basic Neurochemistry, Eighth Edition: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology*. Brady S, Siegel G, Alberts RW, Price D, editors. Amsterdam, London etc.: Academic Press; 2012. P. 815-28.
35. Selkoe DJ. Alzheimer's Disease. In: *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)*. Rosenberg RN, Pascual JM, editors. Elsevier; 2015. P. 753-68.
36. Sims NR, Bowen DM, Allen SJ, et al. Presynaptic cholinergic dysfunction in patients with dementia. *J Neurochem*. 1983 Feb;40(2):503-9.
37. Terry AV, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their

- implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Sep;306(3):821-7. Epub 2003 Jun 12.
38. Selkoe DJ, Lansbury J. Biochemistry of Alzheimer's and prion diseases. In: Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th ed. Siegel GJ, Agranoff BW, Alberts RW, Fisher SK, Uhler MD, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. P. 949-70.
39. Giacobini E. Cholinergic function and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Sep;18(Suppl 1):S1-5.
40. Shimizu S, Kanetaka H, Hirose D, et al. Differential effects of acetylcholinesterase inhibitors on clinical responses and cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, and open-label trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2015 Apr 10;5(1):135-46. doi: 10.1159/000375527.
41. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res.* 2013 Oct;24(3):358-69. doi: 10.1007/s12640-013-9398-z. Epub 2013 May 9.
42. Santoro A, Siviero P, Minicuci N, et al. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. *CNS Drugs.* 2010 Feb;24(2):163-76. doi: 10.2165/11310960-000000000-00000.
43. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2012;16(21):1-470. doi: 10.3310/hta16210.
44. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioural disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm.* 2007 Sep;22(9):754-62.
45. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005593.
46. Гаврилова СИ, Герасимов НП, Калын ЯБ и др. Долговременные эффекты глутаматергической терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции (Результаты 26-недельного сравнительного клинического исследования в параллельных группах больных: леченных акатинолом мемантином и получавших симптоматическую нейролептическую терапию). Социальная и клиническая психиатрия. 2006; 16(1):32-7. [Gavrilova SI, Gerasimov NP, Kalyn YaB i dr. Long-term effects of glutamatergic therapy for Alzheimer's disease at the stage of moderately severe and severe dementia (Results of a 26-week comparative clinical study in parallel groups patients: treated with akatinol memantine and neuroleptic treated with symptomatic therapy). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* 2006; 16(1):32-7. (In Russ.)].
47. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs.* 2013 Jun;27(6):469-78. doi: 10.1007/s40263-013-0077-7.
48. Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Apr;52(4):225-41. doi: 10.1007/s40262-013-0038-9.
49. Вознесенская ТГ. Акатинол в лечении некогнитивных нервно-психических расстройств при нейрогерiatricеских заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(Спецвыпуск 2):11-7. [Voznesenskaya TG. Akatinol in the treatment of noncognitive neuropsychological disorders in neurogeriatric diseases. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(S2):11-7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2503>
50. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1333-41.
51. Вознесенская ТГ, Медведева АВ, Яхно НН. Некогнитивные нейропсихические расстройства при болезни Альцгеймера и их коррекция. Неврологический журнал. 2010;15(4):18-25. [Voznesenskaya TG, Medvedeva AV, Yakhno NN. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease and their correction. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2010;15(4):18-25. (In Russ.)].
52. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioural and psychological symptoms related to dementia – a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2008 Jan;42(1):32-8. Epub 2007 Dec 4.
53. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe AD by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 May;23(5):537-45.
54. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderate severe AD: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry.* 2008 Mar;69(3):341-8.
55. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Jun;80(6):600-7. doi: 10.1136/jnnp.2008.158964. Epub 2009 Feb 9.
56. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of Memantine: An Update. *Curr Neuropharmacol.* 2008 Mar;6(1):55-78. doi: 10.2174/157015908783769671.
57. Fan P. Effects of antidepressants on the inward current mediated by 5-HT₃ receptors in rat nodose ganglion neurones. *Br J Pharmacol.* 1994 Jul;112(3):741-4.
58. Rammes G, Eisensamer B, Ferrari U, et al. Antipsychotic drugs antagonize human serotonin type 3 receptor currents in a noncompetitive manner. *Mol Psychiatry.* 2004 Sep;9(9):846-58, 818.
59. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(2):138-45. Epub 2007 Jul 4.
60. Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jun 10;111(23):8649-54. doi: 10.1073/pnas.1323920111. Epub 2014 May 27.
61. Hagan RM, Kilpatrick GJ, Tyers MB. Interactions between 5-HT₃ receptors and cerebral dopamine function: implications for the treatment of schizophrenia and psychoactive substance abuse. *Psychopharmacology (Berl).* 1993;112(1 Suppl):S68-75.
62. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, et al. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol.* 2012 Sep;25(3):121-7. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647.
63. Chow TW, Pollock BG, Milgram NW. Potential cognitive enhancing and disease modification effects of SSRIs for Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(5):627-36.
64. Pinna G, Costa E, Guidotti A. SSRIs act as selective brain steroidogenic stimulants (SBSSs) at low doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Feb;9(1):24-30. doi: 10.1016/j.coph.2008.12.006. Epub 2009 Jan 20.
65. Bassil N, Thaipisuttikul P, Grossberg GT. Memantine ER, a once-daily formulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Jul;11(10):1765-71. doi: 10.1517/14656566.2010.493874.
66. Shao ZQ. Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Feb 15;8(2):2944-8. eCollection 2015.
67. Touchon J, Lachaine J, Beauchemin C, et al. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. *Eur J Health Econ.* 2014 Nov;15(8):791-800. doi: 10.1007/s10198-013-0523-y. Epub 2013 Aug 9.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.