

Динамика когнитивного и социального функционирования пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне терапии антидементивными препаратами: результаты наблюдательного исследования

Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности препарата нооджерон у больных, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера, и соотнесение полученных данных с результатами клинических исследований мемантина. 24-недельное открытое постмаркетинговое исследование было проведено в отделении гериатрической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Выборку составили 44 амбулаторных пациента с диагностированной болезнью Альцгеймера, имевшие от 10 до 19 баллов по шкале MMSE на момент включения. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность препарата в отношении замедления прогрессирования болезни Альцгеймера и отсутствие достоверного ухудшения повседневного функционирования и утяжеления поведенческих симптомов в течение периода наблюдения, сопоставимые с результатами клинических исследований мемантина.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, мемантин, нооджерон, когнитивные функции.

The dynamics of the cognitive and social functioning of patients with Alzheimer's disease on therapy with antidementiv drugs: the results of observational study

Zalutskaya N.M., Beltceva I.A., Neznanov N.G.

Summary. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the noojerone in patients with moderate Alzheimer disease and to compare obtained data with results of clinical trials of memantine. This was a 24-week open — label post-marketing clinical trial conducted in Department of Geriatric Psychiatry St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Participants were 44 outpatients with moderate AD and Mini-Mental State Examination scores of 10-19 at start — point. This study have demonstrated efficacy in modifying course of AD and no significant deterioration activities of daily living and frequency and severity of behavioral symptoms, comparable with the results of memantine clinical trials.

Key words: dementia, Alzheimer disease, noojerone, memantine

Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим когнитивным дефицитом, нарушением повседневного функционирования с социально — психологической дезадаптацией, а также психотическими симптомами и нарушениями поведения. Препараты базисной терапии, направленной на предупреждение дальнейшего повреждения мозга и обеспечивающей длительную стабилизацию или замедление клинического прогрессирования патологического процесса, представлены в настоящее время двумя фармакологическими группами — ингибиторами холинэстераз (донепезил, ривастигмин, ипидакрин, галантамин) и блокаторами NMDA-рецепторов. Последняя группа содержит всего одно действующее вещество — мемантина гидрохлорид. Первоначально зарегистрированный как препарат для лечения умеренной и тяжелой деменции при болезни Альцгеймера, мемантин в настоящее время доступен более чем в 40 странах мира, и показания к его применению постепенно расширяются [21]. Параллельно с этим процессом увеличивается количество фармакологических компаний, выпускаю-

щих препарат под различными торговыми названиями. Все генерические лекарственные средства проходят процедуру подтверждения биоэквивалентности, тем не менее, дополнительное изучение клинических эффектов определенного препарата целесообразно для успешного и уверенного применения в повседневной врачебной практике.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и переносимости препарата нооджерон и соотнесение полученных данных с результатами клинических исследований мемантина.

Дизайн исследования

Нами проведено 24-недельное открытое постмаркетинговое исследование эффективности и переносимости препарата нооджерон (мемантин) у больных, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера и при болезни Альцгеймера, смешанной с сосудистым заболеванием головного мозга.

В исследование посредством сплошного набора было включено 44 амбулаторных пациента, обра-

Диаграмма 1. Распределение пациентов по диагнозам в соответствии с критериями МКБ-10

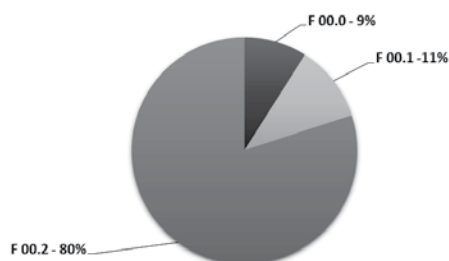


Диаграмма 2. Предшествующая терапия

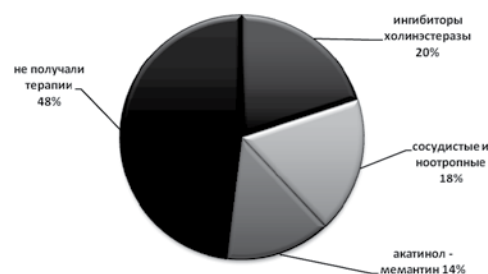
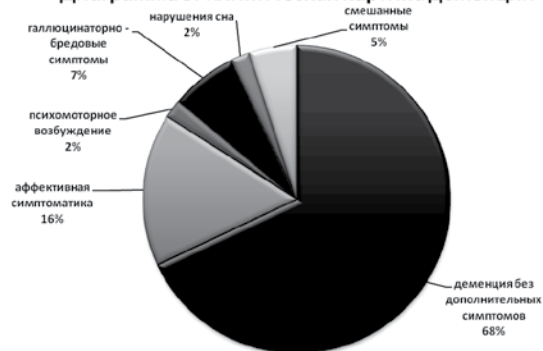


Диаграмма 3. Клиническая картина деменции



тившихся в отделение гериатрической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева, соответствовавших диагностическим критериям МКБ-10 для деменции при болезни Альцгеймера, диагноз был подтвержден наличием нейровизуализационных признаков болезни Альцгеймера по данным МРТ или компьютерной томографии головного мозга. Другими критериями включения в данное исследование являлись наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; наличие у пациента лица, способного предоставить объективную информацию, и его согласие на уча-

стие в исследовании; оценка по шкале Mini Mental State Examination (MMSE) [8] не менее 10 и не более 19 баллов, оценка по шкале Хачински не более 4 баллов на момент включения в исследование. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, онкопатологии, выраженного сенсорного и моторного дефицита, затрудняющего объективную оценку интеллектуально — мнестических функций, выявление других клинически значимых неврологических или психических расстройств за исключением дисциркуляторной энцефалопатии 1-2 ст., одновременный прием других антидементных препаратов. Прием сопутствующей терапии, в том числе психотропных препаратов, допускался при наличии показаний в стабильной дозе на всем протяжении исследования.

Все пациенты после предварительного обследования и проверки на соответствие критериям включения и исключения и подписания информированного согласия начали принимать нооджерон 10 мг по рекомендованной производителем схеме, начиная с 5 мг с повышением дозировки ежедневно в течение 4 недель до 20 мг/сут в два приема утром и днем. После достижения дозировки 20 мг пациенты продолжали принимать препарат в стабильной дозе на протяжении еще 20 недель. Таким образом, период наблюдения составил 6 месяцев, в течение которых оценка когнитивных функций, повседневного функционирования и наличия/отсутствия некогнитивных симптомов заболевания производилась 5 раз — до начала терапии нооджероном и через каждые полтора месяца, для чего пациенты приезжали в центр в сопровождении лица, предоставляющего информацию. На каждом визите осуществлялся контроль безопасности, выполнялась ЭКГ, лабораторные исследования, фиксировались нежелательные явления. Из 44 пациентов, начавших прием препарата в рамках исследовательской программы, все пять запланированных визитов посетил 31 человек. 13 пациентов отказались от участия в исследовании досрочно по различным причинам личного характера, а именно, в связи с переменой места жительства, изменением семейной ситуации, отсутствием возможности посещать отделение.

Оценка динамики показателей интеллектуально — мнестического функционирования проводилась при помощи шкал Mini Mental State Examination (MMSE), шкалы оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера — Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-Cog) [19], оценка повседневной активности больных проводилась при помощи шкалы Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) [9], выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции оценивалась с использованием шкалы Neuropsychiatric Inventory (NPI) [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 20.0, использовались методы непараме-

трической статистики, критерий Вилкоксона для связанных групп. В случае пропущенных данных использовался как LOCF анализ, так и анализ наблюдаемых случаев, однако результаты, полученные двумя различными способами, оказались сходными, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа наблюдаемых значений.

Характеристика выборки

Всего в исследование было включено 44 пациента (5 мужчин и 39 женщин) в возрасте от 56 до 90 лет, удовлетворяющих вышеуказанным критериям. Средний возраст участников исследования составил 72,5 года $\pm$ 7,96 лет, 66% из них проживали в семье, 32% самостоятельно и регулярно навещались родственниками, проводившими с пациентами достаточно времени для предоставления объективной информации. 1 пациент проживал в социальном государственном учреждении общего типа и посещал отделение в сопровождении друга. По уровню образования пациенты распределились следующим образом: 43% имели высшее, 30% среднее специальное и 27% среднее образование.

Состояние всех включенных в исследование пациентов было расценено как «болезнь Альцгеймера», при этом 4 пациента (9%) страдали болезнью Альцгеймера с ранним началом (F00.0 МКБ-10, 1994 [1]), 5 (11%) — болезнью Альцгеймера с поздним началом (F00.1 МКБ-10, 1994), у 35 больных (80%) помимо характерных для первично атрофического процесса нейровизуализационных признаков были выявлены множественные очаги лейкоареоза, что позволяло расценить их состояние в рамках смешанной (атипичной) болезни Альцгеймера (F00.2 МКБ-10, 1994), распределение пациентов по диагностическим подгруппам представлено на диагр. 1. Диагнозы были установлены согласно диагностическим указаниям МКБ-10 и критериям Американского национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Ассоциации болезни Альцгеймера (NINCDS-ADRDA) [12].

Оценка анамнестических данных показала, что 47,7% обследованных пациентов ранее не получали регулярной терапии деменции, 20,5% прежде принимали препараты группы ингибиторов холинэстераз, однако были вынуждены отказаться от нее из-за развития побочных эффектов, 18,2% получали курсовую сосудистую и ноотропную терапию, 13,6% уже имели опыт применения акаринола мемантина, большинство из них (5 пациентов) прервали лечение ввиду финансовых трудностей (диагр. 2).

Анализ данных о наследственной отягощенности по психическим заболеваниям показал, что 75% пациентов, включенных в исследование, не имели указаний на психопатологически отягощенную наследственность, у 16% наследственность была отягощена наличием различных вариантов

деменции у близких родственников, у 9% — другими психическими расстройствами.

В ходе изучения клинической картины заболевания на момент включения в исследование было обнаружено, что у 29 (66%) состояние определялось синдромом деменции без дополнительных симптомов, у 12 пациентов наряду с когнитивным снижением обнаруживались аффективные нарушения в виде симптомов субдепрессии, тревоги, эмоциональной неустойчивости и лабильности, у 5 человек обнаруживались галлюцинаторно — бредовые феномены, у 2 имели место эпизоды спутанности сознания и психомоторного возбуждения (диагр. 3).

По степени тяжести деменции включенные пациенты распределились следующим образом: у 48% (21 пациента) наблюдалась умеренно выраженная деменция (средний балл по шкале MMSE на этапе включения 18,1 $\pm$ 1,09), у 52% (23 пациентов) умеренно — тяжелая деменция (средний балл MMSE 13,4 $\pm$ 1,64). Средний балл MMSE на визите отбора для всей выборки составил 15,6 $\pm$ 2,75 баллов.

У большинства включенных в исследование пациентов (40 человек) имела место сопутствующая соматическая патология в стадии компенсации, наиболее частыми вариантами которой были гипертоническая болезнь, ИБС, постоянная форма мерцательной аритмии, глаукома, катаракта, бронхиальная астма, хронический бронхит, сахарный диабет 2 типа, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, холецистит, хронический пиелонефрит, дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, аутоиммунный тиреоидит.

Что касается сопутствующей медикаментозной терапии, то 10 пациентов (23%) на момент включения в исследование не получали никаких лекарственных средств, 9 (20%) регулярно принимали в качестве поддерживающего лечения психотропные препараты (нейролептики и антидепрессанты), 18 человек постоянно принимали гипотензивные средства. 7 пациентов (16%) получали сочетанную терапию, включающую четыре препарата и более.

Результаты

В ходе проведенной статистической обработки полученных нами результатов было установлено, что показатели тестов MMSE, ADAS-Cog, ADCS-ADL, NPI в ходе терапии нооджероном претерпели изменения значений, динамика которых представлена в сводной таблице 1 (* $p < 0,05$).

Динамика показателей когнитивного функционирования (шкалы MMSE и ADAS-Cog)

На фоне терапии через 6 недель отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по шкалам MMSE и ADAS-Cog (диагр. 4 и 5, * $p < 0,05$). Через 12 недель наблюдения, согласно показателям обеих шкал, наблюдалось статистически не значимое ухудшение (как по сравнению

Таблица 1. Динамика показателей на фоне лечения

	MMSE	ADAS-Cog	ADCS-ADL	NPI
начало лечения	15,8±3,2	34,9±10,0	48,9±11,6	15,9±12,0
6 недель	17,1±4,8*	31,6±10,8*	47,2±11,3	14,8±13,6
12 недель	16,6±4,6	33,6±11,4	48,9±10,5	13,1±11,9
18 недель	17,0±4,5	32,8±10,3*	46,2±13,3	13±9,8
24 недели	17,7±5,4*	33,1±9,9	48,7±14,0	12,7±11,8

с оценками до начала лечения, так и с результатами обследования через 6 недель), а в дальнейшем — тенденция к увеличению среднего балла. Достоверным оказалось улучшение когнитивных функций по шкале MMSE через 24 недели приема препарата, по шкале ADAS-Cog — через 18 недель лечения, на 24 неделе данный показатель претерпел некоторую отрицательную динамику, таким образом, когнитивное функционирование пациентов, оцененное при помощи методики ADAS-Cog, к 24 неделе терапии достоверно не ухудшилось по сравнению с показателями на момент включения.

При анализе отдельных субшкал ADAS-Cog было выявлено статистически значимое улучшение немедленного воспроизведения, восприятия речи и выполнения указаний, ориентировки и запоминания инструкций через 24 недели терапии по сравнению с показателями на момент включения. Показатели остальных субшкал продемонстрировали разнонаправленную динамику в пределах выборки, что не позволило выявить статистически значимых закономерностей.

Динамика выраженности поведенческих и психотических симптомов (шкала NPI)

На протяжении всего периода наблюдения была отмечена устойчивая тенденция к уменьшению выраженности и частоты поведенческих и психотических симптомов — снижение среднего балла шкалы NPI, составившего 15,9 +/- 12,0 до начала лечения и 12,7 +/- 11,8 через 24 недели, однако данные показатели достоверно различались лишь при $p=0,1$ (диагр. 6)

Динамика показателей повседневного функционирования (шкала ADCS-ADL)

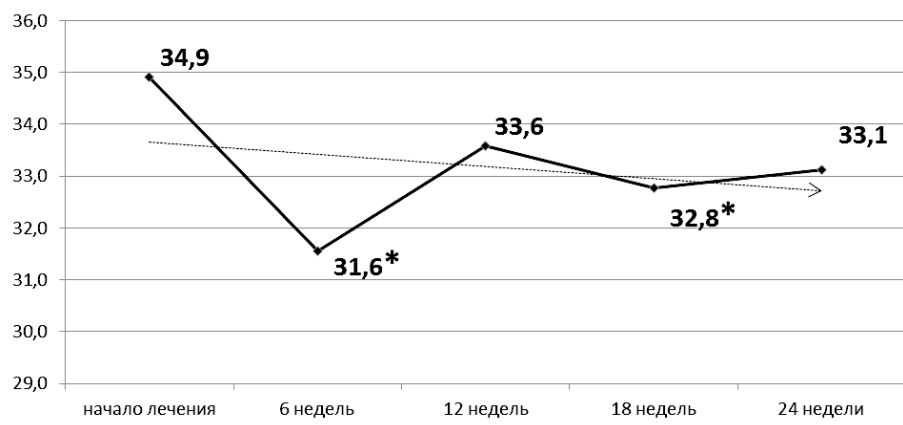
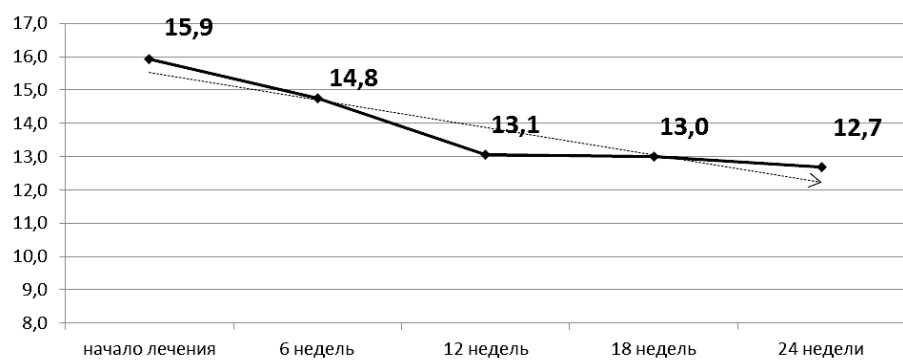
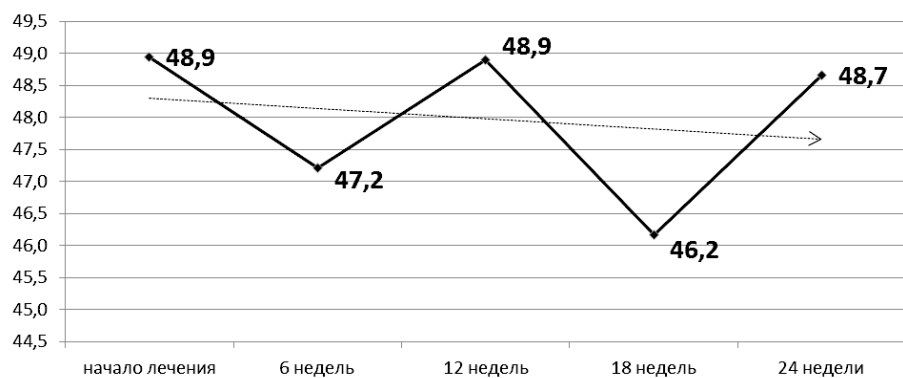
Как следует из представленных на диаграмме данных, средний балл по шкале ADCS-ADL не имел достоверных различий за весь период наблюдения, что свидетельствует об отсутствии снижения способности к самообслуживанию и повседневной активности пациентов.

Переносимость и безопасность

Нежелательные явления, связанные с приемом нооджерона, были выявлены у двух пациентов и состояли в умеренно выраженных, самостоятельно купирувавшихся диспептических симптомах в

Диаграмма 4. Динамика среднего показателя по шкале MMSE



Диаграмма 5. Динамика среднего показателя по шкале ADAS-Cog**Диаграмма 6. Динамика выраженности поведенческих и психотических нарушений (шкала NPI)****Диаграмма 7. Динамика показателей повседневного функционирования (шкала ADCS-ADL)**

первые три дня приема лекарства в одном случае, и головной болью в затылочной области на фоне приема 20 мг нооджерона в другом, что привело к снижению дозировки до 15 мг на несколько дней, при повторном повышении дозы до 2 таблеток в сутки головные боли не возобновились. За время наблюдения ни один из испытуемых не был исключен из программы в связи с развитием выраженных побочных эффектов либо непереносимости препарата.

Обсуждение

В целом, проведенное исследование продемонстрировало эффективность терапии нооджероном у пациентов, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера и при болезни Альцгеймера, смешанной с сосудистым заболеванием головного мозга. Данный препарат хорошо переносился пациентами, несмотря на пожилой возраст и высокую распространенность в выборке сопутствующих соматических заболеваний. В ходе исследования ни один из пациентов не был исключен из программы по причине развития побочных эффектов и не отказался принимать препарат. Частота развития нежелательных явлений, связанных с приемом нооджерона, (4,5% выборки) оказалась несколько ниже, чем в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных Tariot at al., 2004 [21] и Cosman at al., 2007 [5], у пациентов нашей выборки не встречались такие феномены, как сомноленция и спутанность сознания, описанные Tariot at al. (2004) и Cosman K.M. at al., (2007) как встречающиеся чаще в группе пациентов, принимавших мемантин, чем принимавших плацебо, что, вероятно, связано с меньшими размерами нашей выборки.

Результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований мемантина [13,16,17,21] неоднократно демонстрировали улучшение когнитивного функционирования в начале лечения и обратную динамику после 12-18 недели терапии, причем в исследованиях, включавших более тяжелых пациентов [18,21], когнитивное снижение по сравнению с предшествующим этапом наблюдалось ближе к 12 неделе терапии, а у пациентов с относительно более легкими деменциями ближе к 18 неделе. Проведенное нами исследование демонстрирует схожую тенденцию по данным шкалы ADAS-Cog: интеллектуально-мнестическое функционирование пациентов на 18 неделе терапии было достоверно лучше по сравнению с исходным уровнем с некоторой отрицательной динамикой к 24 неделе. В то же время, динамика показателей по шкале MMSE указывает на клинически значимое улучшение после 24 недель терапии по сравнению с исходным уровнем, что может быть связано с различной чувствительностью данных методик по отношению к определенным когнитивным доменам. На более ранних сроках лечения шкалы ADAS-Cog и MMSE демонстрируют сходные тенденции: достоверную положительную динамику через шесть недель

приема нооджерона и относительное ухудшение состояния к двенадцатой неделе, хотя исследуемые показатели и не достигали исходного уровня. Подобного рода динамика была обнаружена и в обследованных Peskind ER [16] и Bakchine S. [4] выборках, продемонстрировавших снижение темпа улучшения когнитивных функций после 4-8 недели терапии мемантином.

Как и лица, включенные в исследование Mesocci P. at al. [14], обследованные нами пациенты при приеме нооджерона продемонстрировали достоверное улучшение кратковременной вербальной памяти, способности к ориентированию, идеаторного праксиса и речи, исследованных посредством ADAS-Cog, что, в целом, свидетельствует о воспроизводимости полученных нами результатов и подтверждает достоверность полученных данных.

Что касается показателей повседневного функционирования, выраженности психотических симптомов и нарушений поведения по шкалам ADCS-ADL и NPI, то нами не установлено статистически значимых различий показателей данных шкал между первым и последним визитом, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования некогнитивных симптомов заболевания у обследованных нами больных. Полученные нами данные согласуются с результатами Rossom R. at al. [20] и Cosman at al. [5], которые также не выявили достоверных отличий по данным шкалам на фоне лечения мемантином. Следует отметить, что в более ранних исследованиях оригинального препарата (1988-1992) было продемонстрировано улучшение повседневного функционирования, однако данные программы являлись краткосрочными и включали меньшее количество пациентов [2,7,11]. Вместе с тем, S. Gauthier at al. [10] указывает на достоверно меньшую выраженность психотических симптомов и нарушений поведения в группе пациентов, получавших мемантин, по сравнению с группой плацебо, однако не описывает динамику интегрального показателя NPI в группе активной терапии по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило безопасность и эффективность препарата нооджерон у больных, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера и при болезни Альцгеймера, смешанной с сосудистым заболеванием головного мозга. Полученные нами данные, отражающие динамику показателей состояния пациентов, в целом, сравнимы с результатами крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных с целью изучения эффективности и переносимости действующего вещества — мемантина гидрохлорида, что может свидетельствовать о сходной эффективности и переносимости препарата нооджерон с исследовавшимися в них лекарственными средствами.

Литература

1. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Перевод на русский язык под редакцией: Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. Всемирная организация здравоохранения. Санкт-Петербург, «Адис». — 1994. — С.46.
2. Ambrozi L., Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine—results of a phase II double-blind study. — *Pharmacopsychiatry*. — 1988. — Vol.21. — P144-146.
3. Bakchine S., Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2007. — Vol.11. — P.471-479. Epub 2007/07/28. PMID: 17656827
4. Bakchine S., Pascual-Gangnant L., Loft H. 2005. Results of a randomised, placebo-controlled 6-month study of memantine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in Europe. 9th Congress of the European Federation of the Neurological Societies, (EFNS). -Athens, Greece.
5. Cosman K., Boyle L.L., Porsteinsson A.P. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. — *Expert Opin. Pharmacother*. 2007. — Vol.8. — P.203-214.
6. Cummings J., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory; comprehensive assessment of psychopathology in dementia. — *Neurology*. — 1994. — Vol.44. — P.2308-2314.
7. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung*. — 1991. — Vol.41. — P.773-780.
8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. — *Journal of Psychiatric Research*. — 1975. — Vol.12. — P.189-198.
9. Galasko D., Schmitt F., Thomas R. et al. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. — *J Int Neuropsychol Soc*. — 2005. — Vol.11. — P.446-453.
10. Gauthier S., Wirth Y., Möbius H. J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI), data of two randomised, controlled studies. — *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2005. — Vol.20. — P. 459-464.
11. Görtelmeyer R., Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. — *Arzneimittelforschung*. — 1992. — Vol.42. — P.904-913.
12. Guy M., McKhann et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. — *Alzheimer's & Dementia*. — 2011. — Vol.7. — P.263-269.
13. Howard R., McShane R., Lindesay J., Ritchie C., Baldwin A., Barber R. et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2012; 366(10): 893-903. Epub 2012/03/09. doi: 10.1056/NEJMoa1106668PMID:22397651.
14. Mecocci P., Bladström A., Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-Cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. — *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2009. — Vol.24. — P.532-538.
15. Nakamura Y., Homma A., Kitamura S., Yoshimura I. Phase III study of memantine hydrochloride, a new NMDA receptor antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. — *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2011. — Vol.22. — P.464-473.
16. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. — *Am J Geriatr Psychiatry*. — 2006. — Vol.14. — P.704-715.
17. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F., Ferris S., Mobius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2003; 348(14):1333-41. Epub 2003/04/04. doi:10.1056/NEJMoa013128PMID:12672860
18. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F., Ferris S., Mobius H.J. A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease. *ARCH NEUROL*. — 2006. — Vol.63. — P.49-54.
19. Rosen W.G., Mohs R.C., Davis K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. — *N Engl J Med*. — 1984. — Vol.384. — P.1333- 1341.
20. Rossom R., Adityanjee, Dysken M. Efficacy and Tolerability of Memantine in the Treatment of Dementia. — *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. — 2004. — Vol.2, №4. — P.303-312.
21. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil A Randomized Controlled Trial. — *JAMA*. — 2004. — Vol 291. — P.317-324.
22. Tampi Rajesh R., van Dyck Christopher H. Memantine: efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. — 2007. — Vol.3. — P.245-258.
23. Wang T., Huang Q., Reiman E.M., Chen K., Li X., Li G. et al. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2013. — Vol.33. — P.636-642. Epub 2013/08/21. doi: 10.1097 /JCP.0b013e31829a876a PMID:23948786.

Сведения об авторах

Залуцкая Наталья Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Бельцева Юлия Андреевна — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: beltsevaju@gmail.com

Незnanов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: spbinstb@bekhterev.ru