



*А.В. Демченко, Дж.Н. Аравіцька,
Запорізький державний
медико-фармацевтичний університет,
Навчально-науковий медичний центр
«Університетська клініка», м. Запоріжжя*

Сучасні аспекти діагностування та лікування пацієнтів із деменцією

Актуальність вивчення питання деменції

Деменція є однією з провідних причин інвалідизації населення, для якої характерний широкий спектр нейропсихіатричних симптомів. За останні десять років досягнення в клінічній неврології щодо діагностування та лікування нейродегенеративних і цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) зумовили зростання інтересу до проблеми порушень когнітивних функцій [16, 23, 41, 44, 46, 58]. Тенденція до збільшення тривалості життя, економічне зростання, підвищення якості медичного обслуговування, розвиток мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із деменцією сприяли інтеграції цієї проблеми у сферу інтересів не тільки неврологів та психіатрів, а й лікарів загальної практики, геріатрів і терапевтів [43, 56, 58].

Епідеміологія деменції

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), нині у світі налічується близько 55 млн пацієнтів із деменцією, понад 60 % із яких проживають у країнах із низьким або середнім рівнем доходу. Щороку фіксують майже 10 млн нових випадків деменції. Очікується, що до 2050 року цей показник зросте до 152 млн [53].

Відомо, що нині деменція посідає сьоме місце серед провідних причин смертності у світі і є однією з основних причин інвалідності літніх людей і розвитку в них залежності від сторонньої допомоги [53].

Економічні витрати, пов'язані деменцією, 2019 року становили 1,3 трлн доларів США, із яких приблизно 50 % припадали на догляд за пацієнтами, здійснюваний їхніми родичами та близькими друзями, який потребував у середньому п'ять годин на добу [53]. Так, за прогностичними даними, до 2030 року витрати на лікування пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА) можуть сягнути 2 трлн доларів США [5].

Етіопатологічні чинники розвитку деменції

Основною причиною, що призводить до розвитку деменції, є низка вікозалежних патологій. За даними наукових досліджень, 60–70 % випадків деменції спричинені ХА, 5–25 % має судинний генез, 5–10 % припадає на деменцію з тільцями Леві [53, 3, 9, 56, 41, 57]. Водночас є багато даних про високу частоту змішаної деменції. Натепер у літературі представлено лише невелику кількість епідеміологічних досліджень, присвячених змішаній деменції, частота якої, за різними даними, може коливатися в межах 15–40 % [20, 26]. До 10 % припадає на лобово-скроневу дегенерацію, деменцію з тільцями Леві, деменцію за хвороби Паркінсона (ХП), прогресуючий над'ядерний параліч, хворобу Гантінгтона тощо [28]. У середньому захворюваність на ХА може досягати близько 5 % серед осіб віком 65–74 років, 13,1 % — у віковому діапазоні 75–84 років і 33,2 % — понад 85 років [29]. Для деменції з тільцями Леві та деменції за ХП і ХА характерний когнітивний профіль з особливо важкими порушеннями виконавчих і зорово-просторових функцій, а також уваги [41].

У Стандарті Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України «Когнітивні та поведінкові розлади після інсульту» наведено визначення, згідно з яким «когнітивні розлади судинного генезу — це синдром із когнітивними порушеннями, які передбачають принаймні один домен когнітивних функцій (увага, пам'ять, мовлення, сприйняття чи виконавчі функції) з ознаками клінічного інсульту або субклінічного ураження головного мозку. Когнітивні порушення внаслідок судинних захворювань охоплюють широкий спектр когнітивних розладів — від відносно легких когнітивних порушень судинного походження до судинної деменції, найтяжчої форми когнітивних порушень» [58].

Різноманітні причини та механізми розвитку когнітивних порушень можуть призводити до деменції,

що виражається як стійке та прогресуюче зниження когнітивних функцій, зумовлене органічним ураженням головного мозку. Цей стан супроводжується порушенням соціальної адаптації пацієнта, неспроможністю виконувати професійні обов'язки та/або обмеженням здатності до самообслуговування, що, своєю чергою, чинить вплив на побутову незалежність [3, 9, 10, 18, 57].

Власне, згідно з детальною нозологічною класифікацією, найчастішими та традиційно найактуальнішими для вивчення причинами порушень когнітивних функцій є ХА та судинна деменція [16, 21, 57]. За патоморфологічними даними, близько 60 % пацієнтів із деменцією мають ознаки як судинного, так і нейродегенеративного процесу [16]. Переконаливо доведено, що до розвитку судинної деменції на певній стадії захворювання залучені такі самі механізми амілоїдогенезу, нейродегенерації та апоптозу, що й за ХА. При цьому майже половина померлих пацієнтів із ХА мали цереброваскулярні ураження, а до 80 % померлих із судинною деменцією — ознаки нейродегенерації [31, 36].

Судинна деменція є другим за поширеністю типом деменції після ХА [3, 9, 58]. Інсульт та серцево-судинні чинники ризику пов'язані як із ХА, так із когнітивними порушеннями судинного генезу, та можуть чинити вплив на когнітивні навички у середньому та пізньому віці [9]. Чинники ризику ураження судинної системи людини і нейродегенеративних когнітивних порушень найчастіше перетинаються [58]. До основних чинників ризику розвитку деменції, крім віку, належить спадкова схильність, а також причини розвитку ЦВЗ (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, метаболічний синдром, куріння тощо). Ба більше, простежується тісний патогенетичний зв'язок між погіршенням інтелектуально-мнестичних функцій за обох станів, а наявність двох процесів одночасно зумовлює взаємообтяжливий клінічний ефект [24, 31].

Одним з установлених чинників ризику ХА є генетична схильність, спричинена мутацією гена аполіпопротеїну Е (ε4) на 19-й хромосомі [39]. Роль алеля ε4 в маніфестації ХА є досить неоднозначною, його наявність пов'язана, зокрема, і з ризиком розвитку ЦВЗ, що не виключає деяких загальних механізмів у патогенезі судинних захворювань і нейродегенеративних когнітивних порушень [39].

Також є докази прямопропорційного рівень-залежного співвідношення вмісту гомоцистеїну в плазмі крові та ризику розвитку ХА, судинної деменції, інсульту й деменції за ХП [34]. За диференційної діагностики судинної деменції та деменції за ХА зазвичай використовують ішемічну шкалу Хачинського для оцінювання клінічних ознак. Сумарний показник > 7 балів дає змогу передбачити судинну деменцію, 4 бали — не підтверджує судинну етіологію когнітивних розладів і є характерним для ХА [58].

Основні процеси захворювання, які ініціюють розвиток патології та взаємодіють між собою за різних форм деменції, є об'єктом досліджень. Крім того, продовжується вивчення різноманітних розладів і захворювань, що також можуть призводити до розвитку деменції. Так, на підставі досліджень результатів аутопсії було описано ще одну пов'язану зі старінням форму деменції, відому як лімбікоасоційована TDP-43-енцефалопатія (Limbic-predominant

Age-related TDP-43 Encephalopathy — LATE). Вона супроводжується повільним прогресуванням втрати пам'яті з віком, імітуючи клінічні ознаки ХА. Як і ХА, LATE дуже поширена серед популяції літніх осіб і чинить значний вплив на громадське здоров'я. Однак, на відміну від ХА, LATE нині ще мало вивчено і досліджено. Це слугувало причиною проведення 2018 року семінару, присвяченого випадкам LATE, та включення наступного року сесії з LATE до програми Саміту з деменцій, пов'язаних із ХА. Такі ініціативи допомагають підвищенню усвідомленості LATE та прискоренню дослідження в цьому напрямі, оскільки нині є нагальна потреба в додаткових дослідженнях цієї хвороби для з'ясування клінічних її наслідків і біологічних причин [55].

Нині відомі й інші стани, які можуть спричинити деменцію або симптоми, схожі на її ознаки: нормотензивна гідроцефалія, хвороба Крейтцфельда–Якоба, хвороба Гантінгтона, хронічна травматична енцефалопатія, ВІЛ-асоційована деменція, алкогольна енцефалопатія, психоемоційні порушення, делірій, гостра сплутаність свідомості та орієнтації [10]. До того ж такі медичні стани, як пухлини, дефіцити вітамінів, побічні ефекти ліків, проблеми із щитоподібною залозою, нирками чи печінкою, теж можуть призводити до серйозних проблем із пам'яттю, що певною мірою нагадують ознаки деменції [10]. За деяких із них розвиток симптомів деменції може бути купірований; іноді лікування навіть дає змогу нормалізувати стан, як-от за нормотензивної гідроцефалії.

Сучасні діагностичні критерії деменції залежно від етіологічного чинника

Деменції класифікують за декількома категоріями: функціональним статусом, переважною локалізацією ураження (синдромальна класифікація), нозологією, перебігом. Загальні критерії для діагностування деменції зазвичай передбачають оцінювання клінічних і когнітивних симптомів. Для більш точного встановлення діагнозу та визначення конкретного типу деменції можливо використовувати спеціалізовані критерії, як-от критерії Національного інституту з вивчення неврологічних і комунікативних розладів та інсульту й Асоціації з вивчення ХА і супутніх захворювань США (NINCDS / ADRDA) для хвороби Альцгеймера, критерії 5-ї Канадської консенсус-конференції з діагностики та лікування судинної деменції ([CCCDTD]5, 2020), критерії Національного інституту з проблем старіння США (NIA) або критерії Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів, 5-те видання (DSM-5). Як відомо, подібність симптомів різних форм деменції може утруднити діагностику, але достовірний діагноз важливий для призначення адекватного лікування.

У грудні 2022 року експерти NIA оновили загальні критерії діагностування деменції:

- Зменшення здатності виконувати звичну роботу або повсякденні обов'язки, або суттєве збільшення часу, необхідного для їх виконання. Зниження когнітивних функцій порівняно з попереднім функціональним рівнем.
- Когнітивні та поведінкові порушення щонайменше у двох сферах (пам'ять, регуляторні функції, зорово-просторові функції, мовлення, особистість, поведінка).

- Порухення психоемоційного фону (втрата контролю над імпульсами, апатія та ангедонія).
- Наявність галюцинацій або маячних ідей.
- Когнітивні порушення, які діагностують на підставі даних інформації, отриманої від пацієнта та його близьких, а також об'єктивного оцінювання (бесіда з пацієнтом або нейропсихологічне тестування).
- На момент огляду в пацієнта немає гострого розладу свідомості (сплутаності свідомості або делірію), що може утруднити визначення ступеня або стійкості когнітивних розладів [18, 19].

Зокрема, у настановах щодо лікування пацієнтів із судинною деменцією (CCCDTD, 2020)5 представлено основні рекомендації та систему оцінювання рівня доказів, які стисло наведено в таблицях 1 і 2 [15, 43]. У DSM-5, опублікованого 2013 року, автори послуговуються визначенням «нейрокогнітивні розлади» [2]. Цей термін передбачає такі стани, як делірій, великий і малий нейрокогнітивний розлад, що відображає тенденцію відмови від використання терміна «деменція» як чинника стигматизації.

Для встановлення діагнозу великого нейрокогнітивного розладу (деменції) за критеріями DSM-5 рекомендовано застосовувати двохетапний підхід:

1. Нейропсихологічна діагностика когнітивного розладу, як-от помірне когнітивне порушення чи деменція. Для встановлення цього стану рекомендовано використовувати такі інструменти, як коротка шкала оцінювання психічного статусу (MMSE), Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (MoCA) або тест малювання годинника.

2. Діагностика патологічних процесів, які можуть бути етіологічними чинниками когнітивних порушень. Для цього необхідно виконати повне обстеження, зокрема лабораторні та інструментальні методи, перелік яких наведено нижче [2, 38].

Лабораторні методи передбачають виконання:

- Загального аналізу крові.
- Загального аналізу сечі.
- Біохімічного аналізу крові (показники функції печінки, нирок, ліпідний та глікемічний профіль, вміст електролітів).
- Коагулограми.
- Аналізу гормонів щитоподібної залози.
- Визначення концентрації вітаміну B12 та фолієвої кислоти.
- Серологічних досліджень (на сифіліс, ВІЛ та інші нейроінфекції).
- Аналізу ліквору (загальний, серологічний, визначення рівня τ -протеїну та β -амілоїду) [2, 38].

Інструментальні методи:

- Магнітно-резонансна томографія (МРТ).
- Комп'ютерна томографія (КТ).
- Дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних судин.
- Електро- та ехокардіографія.
- Рентгенографія органів грудної порожнини.
- Електроенцефалографія.
- Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) із використанням лігандів амілоїду.
- Функціональна МРТ [2, 38].

Таблиця 1. Лікування пацієнтів із деменцією судинного генезу

Рекомендація	Рівень доказовості
Перед проведенням комп'ютерної томографії рекомендовано виконати магнітно-резонансну томографію для дослідження васкулярної когнітивної дисфункції	2C
Рекомендовано використовувати такі стандартизовані критерії, як: критерії васкулярних поведінкових і когнітивних розладів (VAS-COG), DSM-5, класифікаційного узгодженого дослідження порушень когніції васкулярного генезу, консенсусу Американської асоціації серця [АНА]) для діагностики васкулярної легкої когнітивної дисфункції та васкулярної деменції	1C
Лікування артеріальної гіпертензії може зменшити ризик розвитку деменції. Рекомендовано оцінювати, діагностувати та лікувати артеріальну гіпертензію відповідно до рекомендацій Канадського товариства гіпертензії (CHS)	1B
Для пацієнтів із когнітивними розладами, щодо яких відомий або підозрюється васкулярний генез, слід строго контролювати антигіпертензивну терапію та підтримувати середні значення діастолічного тиску ≤ 90 мм рт. ст. та середні значення систолічного тиску ≤ 140 мм рт. ст.	1B
В осіб середнього та похилого віку, які приймають ліки проти гіпертензії та мають пов'язані васкулярні чинники ризику, цільове значення систолічного тиску < 120 мм рт. ст. може бути асоційоване з меншим ризиком розвитку легких когнітивних порушень і має бути розглянуто під час вибору інтенсивності антигіпертензивної терапії	2C
Усі пацієнти із симптомами когнітивної дисфункції мають отримувати лікування згідно з настановами для профілактики першого чи повторного інсульту, за потреби	1B
Використання ацетилсаліцилової кислоти не рекомендовано для пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями чи деменцією (без інсульту чи інфаркту мозку в анамнезі), які мають множинні ішемічні ураження білої речовини мозку, або лейкоареоз, імовірно, васкулярної природи	2C
Вплив ацетилсаліцилової кислоти на когнітивний дефіцит у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями чи деменцією (без інсульту в анамнезі), які мають множинні інфаркти мозку, виявлені за допомогою методу нейровізуалізації, є невизначеним. Застосування ацетилсаліцилової кислоти в цьому випадку є доцільним, але користь її неочевидна	2C
Інгібітори холінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін) та антагоніст рецепторів N-метил-D-аспартату мемантин можуть бути рекомендовані для лікування васкулярної когнітивної дисфункції	2B

Адаптовано згідно з Z. Ismail et al. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement.* 2020 Aug. Vol. 16, № 8. P. 1182–1195. E.E. Smith et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD)5: Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (NY).* 2020 Nov 11. Vol. 6, № 1: e12056.

Згідно з критеріями настанови Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS, 2013), для всіх пацієнтів, які проходять обстеження з приводу деменції, також рекомендовано виконання нейровізуалізації головного мозку (КТ/МРТ).

Із появою сучасних методів інструментальної діагностики відкриваються широкі перспективи для детального вивчення різних видів церебральної патології, що супроводжується когнітивними порушеннями, особливо за додементної

Таблиця 2. Система оцінювання доказів

Сила рекомендації	
1	Сильна: користь однозначно переважає небажані ефекти
2	Слабка або умовна: або докази низької якості, або бажані та небажані ефекти більш рівномірно збалансовані
Якість доказів	
A	Висока: «малоймовірно, що додаткові дослідження змінять упевненість в оцінюванні ефекту»
B	Середня: «додаткові дослідження можуть суттєво вплинути на впевненість в оцінюванні ефекту та змінити цю оцінку»
C	Низька: «дуже ймовірно, що додаткові дослідження суттєво вплинуть на впевненість в оцінюванні ефекту та можуть змінити цю оцінку»

Адаптовано згідно з Z. Ismail et al. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement.* 2020 Aug. Vol. 16, № 8: 1182–1195. E.E. Smith et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD)5: Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (NY).* 2020 Nov. 11. Vol. 6, № 1: e12056.

стадії захворювання. Найважливіше значення має метод функціональної нейровізуалізації, яку слід виконати за додементної стадії патологічного процесу. Так, у дослідженнях за допомогою МРТ переконливо представлено, що навіть за помірних когнітивних розладів значно знижується об'єм медіобазальних (медіальних) відділів скроневих часток, енторинальної кори та, меншою мірою, парагіпокампальної звивини. У разі застосування ПЕТ із 18-флюородезоксиглюкозою виявлення зниження метаболізму глюкози в тім'яно-скроневих, лобових відділах і задній третині поясної звивини є високоспецифічною ознакою ХА [40]. Важливу роль у диференційній діагностиці когнітивних порушень відіграють і спектроскопічні методики, що допомагають виявляти специфічні нейро-медіаторні зміни.

Перспективне значення також мають методи лабораторної діагностики. Зокрема, чутливість і специфічність визначення в цереброспінальній рідині вмісту амілоїдного білка (що відображає процес амілоїдозу) і τ -протеїну (що свідчить про нейрональну дегенерацію) при діагностуванні ХА може досягати, за різними даними, 80–90 % [21, 39, 49].

Власне, β -Амілоїд може бути індикатором ХА за ранніх додементних стадій і визначатися ще за 10–20 років до виникнення клінічних симптомів. Біомаркери нейронального ушкодження стають значущими за розвинутих стадій захворювання і є індикаторами поширення та прогресування патофізіологічного процесу [28].

Безсумнівно, застосування біомаркерів підвищує достовірність діагнозу ХА, але експерти NIA не наполягають на виконанні цих досліджень у рутинній клінічній практиці, пояснюючи це низкою причин: основні клінічні критерії мають високу діагностичну точність; критерії діагностики з біомаркерами ще потребують уточнення, для чого необхідні подальші наукові дослідження, натепер немає єдиного стандарту використання маркерів у різних регіонах, а можливості дослідження біомаркерів теж обмежені [28].

Зміни рівня β -амілоїду можуть відзначатися не лише за ХА, а й за амілоїдною ангіопатією; зміни вмісту τ -протеїну спостерігаються і за інших нейродегенеративних

захворювань, а також пріонової патології [45]. Відомо, що на концентрацію біомаркерів у плазмі крові можуть мати вплив такі чинники, як низький індекс маси тіла, серцево-судинні захворювання та порушення функції нирок [22, 44, 45, 47].

У запропонованих діагностичних критеріях основним симптомом є функціональна і соціальна обмеженість пацієнтів. Однак слід зазначити, що деменція є клінічним діагнозом, за якого дані лабораторних або нейровізуалізаційних досліджень відіграють лише допоміжну роль у встановленні діагнозу [28].

Попри наявність сучасних клінічних критеріїв саме деменції, нині актуальним і важливим аспектом лишається рання діагностика деменції. Додементні когнітивні розлади, як-от помірні, є перехідним станом між «нормальним старінням» та деменцією. Після нейропсихологічного тестування, залежно від кількості та якості уражених когнітивних доменів, помірні когнітивні порушення можна розділити на чотири групи: 1) однодоменні амнестичні; 2) багатодоменні амнестичні; 3) однодоменні; 4) багатодоменні неамнестичні [34].

У сучасних літературних джерелах простежується певне протиріччя щодо підвищеного аналізу ризику розвитку ХА за всіх підтипів помірних когнітивних порушень. За даними метааналізу 134 доступних досліджень (n = 4907), виконаного 2018 року для встановлення ризику розвитку ХА у згаданих вище чотирьох груп, ризик за багатодоменних помірних когнітивних розладів альцгеймерівського типу є аналогічним ризику розвитку ХА за однодоменних порушень альцгеймерівського типу, тоді як наявність одно- та багатодоменного помірного когнітивного порушення неамнестичного типу пов'язана з нижчим ризиком розвитку ХА порівняно з порушеннями амнестичного типу [34].

Раннє виявлення симптомів є важливим, оскільки деяких пацієнтів, залежно від причин захворювання, можна успішно лікувати. Вчасне встановлення діагнозу може допомогти в коригуванні стану пацієнта і плануванні прогнозу перебігу захворювання. На ранніх стадіях деменції можливо продовжити звичайну щоденну активність, але з прогресуванням хвороби пацієнти змушені залучати нові стратегії для допомоги з адаптацією.

Недооцінювання ранніх клінічних ознак ХА є результатом гіподіагностики, адже більш очевидні симптоми ХА, які перевищують звичайні ігноровані пороги «нормального старіння», розвиваються пізніше, а зрештою виникають підозри на наявність захворювання. Когнітивні розлади і порушення пам'яті є важливими ознаками ХА, проте найбільш ранніми і неприємними симптомами можуть стати некогнітивні поведінкові порушення (тобто психоневрологічні), які часто залишаються нерозпізнаними протягом багатьох років. Ознаки підвищеної тривоги та епізоди депресії, особливо апатія та абстиненція, є поширеними за доклінічних і ранніх стадій ХА [1]. Перехід до більш пізніх симптомів (порушення судження, дезорієнтації та сплутаності свідомості), зміни в поведінці (агресія та збудження) та психоневрологічні симптоми (маячення і галюцинації) можуть лишатися нерозпізнаними до встановлення діагнозу ХА [4, 8, 10]. Отже, встановлення ранніх клінічних симптомів має першочергове

значення, оскільки оптимальне лікування залежить від точної та своєчасної діагностики.

Терапевтичні стратегії лікування великого когнітивного розладу (деменції)

На думку науковців, оптимальна допомога за деменції має бути багатофакторною та охоплювати раннє діагностування, своєчасне призначення базисної терапії з використанням, зокрема, і нефармакологічних методів у комплексному лікуванні [3, 11, 15, 32].

Принципи лікування пацієнтів із деменцією ґрунтуються на декількох напрямках впливу на когнітивні розлади і передбачають п'ять умовних етапів:

1. Терапія основного захворювання, що спричинило розлад когнітивних функцій (корекція порушень судинної етіології, дисметаболических розладів).
2. Патогенетично обґрунтована медикаментозна терапія:
 - інгібітори холінестерази (ІХЕ);
 - антагоністи N-метил-D-аспартатних (NMDA)-рецепторів (мемантин).
3. Симптоматична терапія:
 - за афективних порушень — антидепресанти, нормотиміки;
 - за психотичних порушень — атипіві антипсихотики.
4. Соціальна реабілітація.
5. Спеціальний догляд пацієнтів із використанням різних засобів та видів психотерапевтичного впливу, тренування пам'яті [6, 9, 15, 17, 43].

Можливості етіопатогенетичної терапії деменції, за винятком рідкісних випадків потенційно оборотних деменцій, нині залишаються обмеженими. До того ж досі бракує науково підтверджених методів лікування, які мали б вплив на збільшення тривалості життя пацієнтів із найпоширенішими формами деменції. Термін «базисна терапія» вказує на методи лікування, що спрямовані на обмеження подальшого ураження мозку та/або забезпечення тривалої стабілізації, або, принаймні, уповільнення порушення психічних функцій під час прогресування патологічного процесу в головному мозку. Залежно від причини захворювання, базисна терапія має певні особливості.

У разі судинної деменції вона передбачає ефективну корекцію артеріальної гіпертензії та інших судинних чинників ризику, а також призначення антиагрегантів або антикоагулянтів (за показаннями) для запобігання додатковому ураженню мозку, що в кінцевому підсумку поліпшує прогноз на довготривалу перспективу [8].

За нейродегенеративних захворювань розглядають можливість етіопатогенетичної терапії, які пов'язані зі здатністю чинити вплив на різні етапи дегенеративного процесу. Найперспективніші методи, які невдовзі можуть бути впроваджені в клінічну практику лікування пацієнтів із ХА, передбачають використання засобів, що можуть завадити накопиченню амілоїду в мозковій речовині за допомогою активної або пасивної імунізації. Важливою умовою їх ефективності є початок лікування якомога раніше, а саме на ранніх стадіях (додементних) [33, 29]. Також перспективним є застосування препаратів, які запобігають патологічному фосфорильованню та утворенню τ -протеїну в мозку [16, 29, 33].

Фармакотерапія пацієнтів із хворобою Альцгеймера

Клінічна симптоматика деменції, зокрема ХА, нині базується на взаємодії холінергічної та глутаматергічної дисфункцій. Одна з гіпотез щодо патогенетичної терапії вказує на необхідність врахування та корекції порушень в обох цих системах [32]. Із цієї причини основні препарати, які схвалені Управлінням із контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для лікування пацієнтів із деменцією, зокрема ХА, поділяють на дві групи: 1) ІХЕ, що чинять вплив на холінергічну дисфункцію; 2) антагоністи NMDA-рецепторів, механізм дії яких націлений на глутаматергічну дисфункцію [3, 10, 17, 32].

Механізми дії ІХЕ та антагоністів NMDA-рецепторів є різними, але вони доповнюють один одного з погляду нейрохімії. Ці два класи препаратів є важливими для процесів обробки інформації в корі головного мозку та підтримки когнітивних функцій, зокрема пам'яті, навчання та уваги [3, 32, 37, 51].

Група ІХЕ, яку застосовують для лікування пацієнтів із деменцією, включає донепезил, ривастигмін і галантамін. Натепер бракує переконливих доказів, які б підтверджували більшу ефективність будь-якого конкретного ІХЕ. Зазвичай їх вплив залежить від дози, проте за високих дозувань може погіршитися переносимість лікування (особливо через побічні реакції, зумовлені холінергічною стимуляцією шлунково-кишкового тракту, як-от метеоризм, збільшення секреції травних залоз і діарея). Виразність деяких ознак побічних ефектів ІХЕ можливо зменшити за комбінованого використання з мемантином. Застосування ІХЕ не рекомендовано пацієнтам із виразковою хворобою, серцевою аритмією з нестабільною гемодинамікою, неконтрольованою епілепсією та пароксизмальними станами (непритомністю) [32].

Донепезил був розроблений японською фармацевтичною компанією «Eisai», його клінічні дослідження розпочато 1989 р. Пізніше у клінічну практику було введено ривастигмін і галантамін, проте донепезил досі є найчастіше застосовуваним антидементним препаратом у світі [21].

За результатами виконаних досліджень доведено ефективність застосування донепезилу за ХА, деменції з тільцями Леви, судинної деменції та ХП. Крім безпосередньої дії на когнітивні функції, встановлено, що в пацієнтів із ХА донепезил здатний чинити позитивний вплив на ходу і зменшувати ризик падінь завдяки поліпшенню уваги [48, 50].

Випускають донепезил у формі таблеток (5 і 10 мг), які приймають раз на добу. Лікування донепезилом починають із дози 5 мг раз на добу, через чотири тижні можливе її підвищення до 10 мг раз на добу. Здебільшого рекомендовано приймати донепезил увечері через частий розвиток нудоти. Пік концентрації препарату в крові досягається за 3–4 години після приймання препарату, вечірнє застосування дає змогу уникнути нудоти в денні години. Однак донепезил може зумовлювати яскраві сновидіння. Частина пацієнтів позитивно сприймають цей «побічний» ефект. Але якщо нічні сновидіння спричиняють дискомфорт, пацієнти скаржаться на нічні кошмари, то рекомендовано перенести приймання донепезилу на ранковий

час. Вживання їжі не має впливу на всмоктування препарату, біодоступність якого становить близько 100 %. Систематичне приймання одноразових доз сприяє досягненню рівноважного стану протягом 2–3 тижнів після початку терапії.

Мемантин є єдиним препаратом свого класу, рекомендованим для лікування пацієнтів із деменцією (неконкурентний низькоафінний антагоніст NMDA-рецепторів глутамату) [32]. Механізм його дії передбачає модулювання глутаматергічної передачі, що регулює взаємозв'язки в головному мозку, зокрема кортикальні та кортико-субкортикальні. Найбільший досвід застосування мемантину накопичено у популяції осіб із помірно і тяжкою ХА. Його використання може бути обґрунтованим і на ранніх стадіях захворювання — за непереносимості ІХЕ або протипоказань до них. Дані аналізу застосування монотерапії мемантином у пацієнтів із ХА за легких когнітивних порушень продемонстрували помірне або значне поліпшення стану в 40 % випадків [27, 35].

Як описано у дослідженні J. Delrieu (2011), протягом кількох років до встановлення діагнозу ХА відбувається поступовий когнітивний регрес, що має безперервний характер, між переддементною стадією (відомою як продромальна стадія, але зараз включеною до загального поняття «помірні когнітивні порушення») та іншими фазами хвороби. Використання ІХЕ у пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями не пов'язане з відстроченням початку ХА чи деменції [6].

За результатами виконаних клінічних досліджень, ІХЕ лишаються лікарськими препаратами, схваленими FDA для лікування пацієнтів із деменцією легкого та середнього ступенів тяжкості за ХА [4, 6, 7, 51]. У випадках стадій ХА від помірних до тяжких лікування за допомогою ІХЕ, мемантину або їх комбінації має значні переваги порівняно з прийманням плацебо [6, 14, 46, 48, 51]. Так, за тяжкої деменції ефективною є комбінація 20 мг мемантину та 10 мг донепезилу [27]. Останні дані рандомізованих клінічних досліджень засвідчили, що ранній початок лікування деменції (до трьох місяців після встановлення діагнозу ХА) істотно зменшує дворічний ризик смерті від будь-яких причин порівняно з пацієнтами із ХА, які почали таку терапію пізніше [13, 24, 54].

Фармакотерапія судинної та змішаної деменції й когнітивних порушень

Згідно з Канадським консенсусом із діагностування та лікування деменції ([CCCDTD]5, 2020), такі препарати, як ІХЕ (донепезил, галантамін, ривастигмін) та антагоніст NMDA-рецепторів мемантин, вважаються потенційними засобами терапії деменції, асоційованої із ЦВЗ, але нині недостатньо доказів для підтримки рекомендацій щодо ефективності ІХЕ для лікування пацієнтів із судинною деменцією [9, 15, 43]. Відповідно до Стандарту надання медичної допомоги «Когнітивні та поведінкові розлади після інсульту» (2023), для окремих пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями або деменцією, що виникли внаслідок ЦВЗ (після інсульту), також рекомендовано призначати ІХЕ та антагоністи NMDA-рецепторів у поєднанні з постійним моніторингом когнітивних функцій для окремих пацієнтів із цими ускладненнями після інсульту [58].

Наразі продемонстровано певні переваги щодо поліпшення когнітивних функцій для фармакологічних засобів, затверджених для лікування ХА (зокрема, донепезилу, галантаміну та мемантину), і в пацієнтів із судинною деменцією [15, 43]. Для донепезилу підтверджено певні когнітивні переваги лише у пацієнтів із судинною деменцією; тоді як галантамін був певною мірою корисним за змішаної деменції (ХА та судинна деменція) [15, 43]. Користь інших ліків, як-от ривастигмін, німодипін та пірацетам є неочевидною [43].

Важливо зазначити, що ефективність ІХЕ та мемантину найвиразніша при лікуванні пацієнтів із ХА, але є вагомими докази, що обґрунтовують їх застосування в клінічній практиці за судинної деменції, деменції з тільцями Леві та ХП із деменцією. Безпечний профіль цих препаратів спільно з їхньою ефективністю щодо редукції симптомів підтверджений даними короткострокових рандомізованих контрольованих плацебо досліджень першого рівня доказовості [4, 12, 19, 27, 31].

Доведено, що терапія ІХЕ та мемантином допомагає зменшити виразність симптомів когнітивних порушень у пацієнтів із деменцією різної етіології [4, 12, 19, 27, 31]. Ефект ІХЕ та антагоністів NMDA-рецепторів виражається у зменшенні показника за когнітивною субшкалою шкали оцінювання ХА (ADAS-Cog) у середньому на 1–3 бали [23].

Крім позитивної динаміки когнітивних функцій, препарати базисної терапії поліпшують побутову активність пацієнтів і підвищують здатність до самообслуговування, якість життя, зменшують виразність симптомів за психічних розладів і частоту госпіталізації, чинять найкращий і максимально виразний позитивний ефект за призначення лікування на ранній стадії, допомагають відстрочити необхідність стороннього догляду пацієнтів із деменцією, а також, як припускають вчені, уповільнюють прогресування деменції [4, 12, 19, 25, 27, 31].

Через брак досліджень прямого порівняння ефективності ІХЕ та мемантину в пацієнтів із когнітивними порушеннями судинного генезу, вибір найкращої стратегії лікування лишається неоднозначним. X. Shi et al. (2022) виконали метааналіз із залученням даних 11 рандомізованих клінічних досліджень для порівняння ефективності та прийнятності застосування вказаних препаратів [42]. Порівнюючи з плацебо, за ADAS-cog донепезил (5 і 10 мг), галантамін (24 мг) і мемантин (20 мг) були ефективнішими для поліпшення когнітивних функцій, а за MMSE донепезил (5 і 10 мг) і ривастигмін (12 мг) — для когнітивних функцій [42]. За даними метааналізу, донепезил (10 мг) може бути найкращим вибором, зважаючи на користь для когнітивних і виконавчих функцій та загального стану пацієнтів із деменцією за клінічною рейтинговою шкалою оцінювання деменції (CDR-SB) та опитувальника EXIT25, але слід брати до уваги дозозалежні побічні реакції. Попри те, що ефект донепезилу та галантаміну є помірним, ці засоби можливо розглядати як препарати вибору, оскільки немає інших методів лікування пацієнтів із когнітивними порушеннями судинного генезу [3]. Для ривастигміну не продемонстровано значного впливу на когнітивні функції [3]. Крім того, слід уважно розглянути профілі побічних ефектів цих препаратів за прийняття рішень щодо лікування [3].

C.E. Battle et al. (2021) виконали порівняльний мета-аналіз (n = 4373) для встановлення ефективності і безпеки застосування ІХЕ для лікування пацієнтів із судинною деменцією та іншими когнітивними порушеннями [3]. Отримані результати засвідчили, що донепезил (5 мг) дещо поліпшує когнітивні навички, хоча масштаб ефекту навряд чи є клінічно важливим. Застосування донепезилу (10 мг) і галантаміну (16–24 мг) також покращувало когнітивні функції, хоча такі ефекти можуть не мати клінічного значення. Ривастигмін у дозі від 3 до 12 мг на добу може чинити незначний вплив на когнітивні функції (*рівень доказовості низький*). Серед побічних ефектів, про які згадується в дослідженнях, нудота та/або блювання, діарея, запаморочення, головний біль і гіпертензія. Автори вивчали вплив на когнітивні здібності (користь) і несприятливі події (шкоду). Усі досліджувані препарати були кращими, ніж плацебо, за впливом на когнітивні функції та спричиняли більше побічних ефектів.

За висновками C.E. Battle et al. (2021), донепезил (10 мг) посів перше місце за користю і третє за шкодою, згідно з даними мережевого аналізу та якістю доказів. На другому місці (як за користю, так і за шкодою) був галантамін. Серед ІХЕ найнижчий рейтинг отримав ривастигмін, що, на думку авторів, може бути зумовлено, ймовірно, неадекватними дозами, які отримували деякі учасники досліджень, і невеликим розміром вибірки [3].

У дослідженні A.C. Tricco et al. (2018) доведено сприятливий вплив порівняно з плацебо комбінації донепезилу та мемантину на поведінку пацієнтів. Автори зазначили, що жоден ІХЕ не збільшував ризик серйозних побічних подій, падінь чи брадикардії. Проте приймання деяких ІХЕ було пов'язане зі збільшеним ризиком деяких побічних ефектів, зокрема головного болю (ривастигмін), діареї (ривастигмін, донепезил), нудоти (ривастигмін, донепезил, галантамін) та блювання (ривастигмін, донепезил, галантамін) [48].

Автори підтримують застосування ІХЕ для осіб із ЦВЗ, але лише у випадках, коли немає будь-яких протипоказань для конкретного препарату. За Канадським консенсусом із діагностики та лікування деменції ([CCCDTD]5, 2020), пацієнти (або їх представники) мають бути повністю поінформовані про можливі переваги та ризики лікування [43]. Крім того, згоду на лікування має бути задокументованою, і для пацієнтів, які отримують ці ліки, слід здійснювати постійний моніторинг їхнього стану для забезпечення безпеки та визначення співвідношення користі й шкоди подальшого використання [43]. Отже, для кращого розуміння ефективності та безпеки ІХЕ при лікуванні пацієнтів із когнітивними порушеннями судинної етіології потрібні подальші дослідження [3, 43].

Немедикаментозні методи корекції когнітивних порушень та симптомів деменції

Важливим є визнання корисності немедикаментозних методів корекції когнітивних порушень, особливо суб'єктивних або помірних. Немедикаментозну терапію для пацієнтів із когнітивними порушеннями, зокрема на переддементній стадії, враховано в міжнародних і національних стандартах лікування цього захворювання [43, 58].

Немедикаментозна терапія та зміни способу життя, як-от дотримання дієти, виконання фізичних вправ і контроль чинників ризику серцево-судинних захворювань, є важливим етапом ведення пацієнтів із когнітивними порушеннями судинного генезу, який не слід ігнорувати [9].

Загалом виокремлюють три типи нелікарських втручань, які мають позитивний вплив на стан таких пацієнтів: когнітивні тренування, когнітивна стимуляція та реабілітація. Результати досліджень свідчать, що ефективність когнітивного тренування залежить від тривалості занять і прихильності пацієнтів до цих сеансів [9, 30]. Немедикаментозні методи спрямовані на поліпшення когнітивних навичок, зменшення виразності емоційно-афективних симптомів на етапі переддементних когнітивних порушень, підтримку щоденної активності і надання підтримки близьким родичам (доглядальникам) [9, 30, 58].

D. Wilkinson et al. (2014) зауважують, що за систематичного застосування фармакотерапії для лікування деменції очікувані результати для кожного пацієнта можуть бути дещо перебільшеними щодо загальної стабілізації когнітивних функцій у короткостроковій перспективі та уповільнення клінічного погіршення у довготривалому вимірі. Важливо усвідомлювати як лікарю, так і пацієнтам із їхніми родинами, що довготривала терапія, яка спрямована на патогенез деменції, полегшує наслідки подальшого зниження когнітивних процесів, але не виключає їх [52].

Отже, ефективне лікування пацієнтів із деменцією здебільшого потребує якомога більш раннього застосування фармакотерапії, яку бажано поєднувати з немедикаментозними методами. Такий підхід до лікування є ефективнішим і може значно поліпшити якість життя пацієнтів із деменцією та осіб, які забезпечують їх догляд.

Висновки

Загалом результати комплексного аналізу літературних даних засвідчили, що хоча терапія когнітивними стимуляторами (ІХЕ та антагоністами NMDA-рецепторів) може сприяти певному поліпшенню когнітивних здібностей, поведінки та загального статусу пацієнтів, клінічна значущість цих ефектів у контексті когнітивної дисфункції судинного генезу має бути добре обдуманною. Безпека цих препаратів потребує ретельного оцінювання, зважаючи на можливі небажані явища, особливо в контексті клінічної практики в реальних умовах, де пацієнти можуть мати вищу коморбідність і більшу схильність до побічних ефектів. Для кращого розуміння загальної ефективності та безпеки когнітивних стимуляторів у лікуванні когнітивної дисфункції будь-якої етіології необхідні подальші дослідження та накопичення відповідного клінічного досвіду.

Література

- Alireza Atri. Effective Pharmacological Management of Alzheimer's Disease. *Am J Manag Care*. 2011. Vol. 17. P. 346–355.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- Battle C.E., Abdul-Rahim A.H., Shenkin S.D. et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22. Vol. 2, № 2: CD013306. DOI: 10.1002/14651858.CD013306.pub2. PMID: 33704781; PMCID: PMC8407366.

4. Cui C.C. et al. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, № 27: e16091. DOI: 10.1097/MD.00000000000016091.
5. Dejakaisaya H., Harutyunyan A., Kwan P., Jones N.C. Altered metabolic pathways in a transgenic mouse model suggest mechanistic role of amyloid precursor protein overexpression in Alzheimer's disease. *Metabolomics*. 2021. Vol. 17, № 5. P. 42.
6. Delrieu J, Piau A, Caillaud C, Voisin T, Vellas B. Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease: role of pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2011 Mar. Vol. 25, № 3. P. 213–26. DOI: 10.2165/11539810-000000000-00000. PMID: 21323393.
7. Di Santo S.G., Prinelli F., Adorni F. et al. Meta-Analysis of the Efficacy of Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, and Memantine in Relation to Severity of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013. Vol. 35, № 2. P. 349–361.
8. Eshetie T.C. et al. Medication Use for Comorbidities in People with Alzheimer's Disease: An Australian Population-Based Study. *Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 12. P. 1146–1156. DOI: 10.1002/phar.2341.
9. Farooq M.U., Min J., Goshgarian C., Gorelick P.B. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017 Sep. Vol. 31, № 9. P. 759–776. DOI: 10.1007/s40263-017-0459-3. PMID: 28786085.
10. FDA Public Health Advisory. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/UCM053171>. Accessed August 15. 2011.
11. Fessel J. Prevention of Alzheimer's disease by treating mild cognitive impairment with combinations chosen from eight available drugs. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019. Vol. 5. P. 780–788. DOI: 10.1016/j.trci.2019.09.019.
12. Glinz D. et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly*. 2019. Vol. 149: w20093. DOI: 10.4414.
13. Hapca S. et al. Are antidementia drugs associated with reduced mortality after a hospital emergency admission in the population with dementia aged 65 years and older? *Alzheimers Dement (NY)*. 2019. Vol. 5. P. 431–440. DOI: 10.1016/j.trci.2019.07.011.
14. Hirano K. et al. Neuroprotective effects of memantine via enhancement of autophagy. *Biochem Biochem Biophys Res Commun*. 2019. Vol. 518, № 1. P. 161–170. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.08.025.
15. Ismail Z., Black S.E., Camicioli R. et al., CCCDTD5 participants. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020 Aug; Vol. 16, № 8. P. :1182–1195. DOI: 10.1002/alz.12105. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32725777. PMCID: PMC7984031.
16. Jansen W.J., Ossenkoppele R., Knol D.L., et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015; Vol. 313, № 19. P. 1924–1938.
17. Kawashima S., RCIP-Nagoya Study Group, Matsukawa N. Memantine for the patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a pharmacological fMRI study. *BMC Neurol*. 2022. Vol. 22, № 1. P. 175.
18. Kennedy R.E., Cutter G.R., Wang G., Schneider L.S. Using baseline cognitive severity for enriching Alzheimer's disease clinical trials: how does mini-mental state examination predict rate of change? *Alzheimers Dement (NY)*. 2015. Vol. 1. P. 46–52.
19. Koseoglu E. New treatment modalities in Alzheimer's disease. *World J Clin Cases*. 2019. Vol. 7(14). P. 1764–1774. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i14.1764
20. Krstic D., Madhusudan A., Doehner J. et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J. Neuroinflammation*. 2012. Vol. 9. P. 151.
21. Kumar K., Kumar A., Keegan R.M., Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 98. P. 297–307.
22. Ladang A., Kovacs S., Lengel L. et al. Neurofilament light chain concentration in an aging population. *Aging Clin. Exp. Res*. 2022. Vol. 34, № 2. P. 331–339.
23. Lin J.S., O'Connor E., Rossom R.C. et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2013 Nov. Report №: 14-05198-EF-1. PMID: 24354019.
24. Linna M. et al. Impact of Anti-Dementia Medication on the Risk of Death and Causes of Death in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2019. Vol. 71, № 4. P. 1297–1308. DOI: 10.3233/JAD-190288.
25. Liu J., Chang L., Song Y. et al. The Role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci*. 2019. Vol. 13. P. 43.
26. Major C.K., Okhravi H.R. Discordance between cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid positron emission tomography in Alzheimer's sheds light on clinical trial exclusion criteria. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 2: e13481.
27. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, № 4: e0123289.
28. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkov H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work-groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim. Dement*. 2011. Vol. 7, № 3. P. 263–269.
29. Medeiros R., Baglietto-Vargas D., LaFerla F.M. The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders. *CNS Neurosci. Ther*. 2011. Vol. 17, № 5. P. 514–524.
30. Mendiola-Precoma J., Berumen L.C., Padilla K., Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016. Vol. 17.
31. Mitsunori Watanabe. Analyses of natural courses of Japanese patients with Alzheimer's disease using placebo data from placebo-controlled, randomized clinical trials: Japanese Study on the Estimation of Clinical course of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019. Vol. 5. P. 398–408.
32. Noetzi M. et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet*. 2013. Vol. 52(4). P. 225–241. DOI: 10.1007/s40262-013-0038-9.
33. Olsson B., Lautner R., Andreasson U. et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016. Vol. 15, № 7. P. 673–684.
34. Ultra-Cucarella J. et al. Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychology and Aging*. Nov 2018. Vol. 33, № 7. P. 1007–1021. DOI: 10.1037/pag0000294.
35. Pelton G.H., Harper O.L., Roose S.P. et al. Combined treatment with memantine/es-citalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2016. Vol. 31, № 6. P. 648–655.
36. Perneckzy R. Dementia treatment versus prevention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019. Vol. 1. P. 43–51.
37. Ramaswamy S., Madabushi J., Hunziker J. et al. An open-label trial of memantine for cognitive impairment in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Aging Res*. 2015.
38. Regier D.A., Kuhl E.A., Kupfer D.J. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*. 2013 Jun. Vol. 12, № 2. P. 92–8. DOI: 10.1002/wps.20050. PMID: 23737408. PMCID: PMC3683251.
39. Rosini M. et al. Merging memantine and ferulic acid to probe connections between NMDA receptors, oxidative stress and amyloid-β peptide in Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*. 2019. Vol. 15. P. 180:111–120. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.07.011.
40. Samtani M.N., Farnum M., Lobanov V. et al. An improved model for disease progression in patients from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *J Clin Pharmacol*. 2012. Vol. 52. P. 629–644.
41. Sezgin M., Bilgic B., Tinaz S., Emre M. Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Semin Neurol*. 2019 Apr. Vol. 39, № 2. P. 274–282. DOI: 10.1055/s-0039-1678579. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30925619.
42. Shi X., Ren G., Cui Y., Xu Z. Comparative Efficacy and Acceptability of Cholinesterase Inhibitors and Memantine Based on Dosage in Patients with Vascular Cognitive Impairment: A Network Meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2022. Vol. 19, № 2. P. 133-145. DOI: 10.2174/1567205019666220120112301. PMID: 35048806.

Повний список літератури, який уміщує 58 джерел, знаходиться в редакції.

