

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-140-144

УДК: 616.894-053.8

Дудченко Н.Г.*, Мхитарян Э.А.

*Автор, ответственный за переписку

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Болезнь Альцгеймера (БА) — одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний во всем мире. Она занимает первое место среди всех причин деменции как в пожилом, так и в пресенильном возрасте. Базисная терапия деменции при болезни Альцгеймера проводится с использованием 2 групп препаратов — ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин,) и модулятора NMDA глутаматных рецепторов мемантина. На стадии умеренной и тяжелой деменции нередко возникает необходимость в одновременном использовании и ингибитора холинэстеразы, и мемантина. В обзоре обсуждаются современные возможности, эффективность и безопасность комбинированной терапии болезни Альцгеймера. Подробно освещены особенности применения фиксированных комбинаций мемантина и донепезила в клинической практике.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; миореол; мемантин; ингибиторы холинэстеразы; лечение.

Для цитирования: Дудченко Н.Г., Мхитарян Э.А. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 2(18): 140–144. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-140-144

COMBINATION DRUG THERAPY FOR THE MANAGEMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Dudchenko N.G.*, Mkhitarian E. A.

*Corresponding author

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the most prevalent neurodegenerative diseases worldwide. It is the leading cause of dementia in both older and oldest old population. The standard treatment for AD dementia is based on two groups of drugs: cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and NMDA glutamate receptor modulator memantine. At moderate and severe stages of dementia, it is often necessary to use both a cholinergic inhibitor and memantine simultaneously. This review discusses current capabilities, efficacy and safety of combined therapy for Alzheimer's. It also covers details the features of using fixed combinations of donepezil and memantine in clinical practice.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; myoreol; memantine; cholinesterase inhibitors; treatment.

For citation: Dudchenko N.G., Mkhitarian E. A. Combination Drug Therapy for the Management of Alzheimer's Disease. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2(18): 140–144. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-140-144

Болезнь Альцгеймера (БА) занимает первое место среди причин деменции как в пожилом, так и в пресенильном возрасте [1]. По данным эпидемиологических исследований, в мире насчитывается более 30 млн больных БА, ожидается, что к 2050 году этот показатель увеличится втрое [2].

Клинически БА характеризуется прогрессирующим снижением памяти и других когнитивных функций, что ведет к стойкой инвалидизации

и утрате бытовой независимости. Учитывая высокую распространенность и высокие затраты на лечение, БА представляет собой постоянно растущее бремя для системы здравоохранения. В 2020 году общая стоимость лечения пациентов с БА в США составила 305 млрд долларов, и, по прогнозам, эта цифра будет значимо увеличиваться [2].

В этой связи разработка эффективных подходов к терапии БА является важнейшей клинической задачей.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Патогенез БА сложен, однако по современным представлениям ключевая роль в нем принадлежит нарушению обмена двух нейрональных белков — β -амилоида и тау-белка с образованием в тканях мозга нейрофибриллярных клубочков (интранейрональные включения, состоящие из гиперфосфорилированного тау) и сенильных бляшек (внеклеточные отложения нерастворимого β -амилоида) и последующей гибелью нейронов. Установлено, что на ранних этапах БА нейродегенеративный процесс затрагивает прежде всего нейроны гиппокампа, энторинальной коры и холинергического ядра Мейнерта переднего мозга, что приводит к нарушению в работе холинергической системы и, как следствие, к нарушению внимания и эпизодической памяти при относительной сохранности памяти на отдаленные события [3].

Еще одна нейромедиаторная система, задействованная в патогенезе БА — глутаматергическая. Глутамат является основным возбуждающим медиатором, который обеспечивает нейротрансмиссию в коре головного мозга и гиппокампе, таким образом принимая участие в реализации процессов обучения, памяти и нейропластичности. Гибель нейронов в результате нейродегенеративного процесса приводит к избыточному выбросу глутамата, чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов и, как следствие, индукции эксайтотоксичности. Наиболее уязвимы для эксайтотоксичности при БА все те же холинергические нейроны, что приводит к нарастанию холинергического дефицита [4].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В последние годы проводятся активные разработки и многочисленные клинические исследования препаратов, действие которых направлено на различные этапы патогенеза БА. Особенно пристальное внимание уделяется использованию человеческих моноклональных антител против β -амилоида (адуканумаб, бапинеузумаб, гантанерумаб, соланезумаб, леканемаб) и тау-протеина [5].

В настоящее время Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрено одно моноклональное антитело к β -амилоиду — леканемаб. Однако применение этих препаратов возможно только на ранней стадии БА, кроме этого, по оценкам специалистов клиническая польза моноклональных антител является весьма скромной, при этом отмечается значимый риск появления нежелательных эффектов, таких как развитие отека вещества головного мозга и микрокровоизлияний [6].

Таким образом, до тех пор пока эффективность и безопасность патогенетической терапии

не будет твердо установлена, клиническая практика должна опираться на уже существующие, преимущественно симптоматические варианты медикаментозного лечения. На настоящий момент в качестве базисной терапии БА используются препараты, относящиеся к 2 классам: ингибиторы холинэстеразы и модулятор NMDA-рецепторов мемантин [7].

ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ (ИХЭ)

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ) уменьшают дефицит ацетилхолина внутри синаптической щели путем ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы, тем самым предотвращая распад ацетилхолина. В нескольких метаанализах показана эффективность ИХЭ в улучшении когнитивных функций и повседневной активности у пациентов с БА [8].

Также обсуждался вопрос влияния ИХЭ на некогнитивные нейропсихические симптомы БА (апатию, депрессию, тревогу, бредовые нарушения). Метаанализ Kobayashi с соавт. выявил отсутствие преимуществ ИХЭ в отношении некогнитивных симптомов у пациентов с легкой и умеренной БА по сравнению с плацебо [9]. Однако другие метаанализы, в которые также включались пациенты с тяжелой БА, продемонстрировали положительное влияние ИХЭ на нейропсихические симптомы заболевания [10].

В настоящее время для лечения БА применяются 3 ИХЭ: галантамин, ривастигмин и донепезил. В метаанализе L. Blanco-Silvente с соавт. показано, что донепезил оказывает более выраженный положительный эффект на глобальное клиническое впечатление, чем галантамин или ривастигмин [11]. Помимо этого, донепезил в сравнении с другими ИХЭ характеризуется меньшей частотой развития побочных эффектов [12]. Особый интерес также представляют результаты исследования Dubois с соавт., в котором продемонстрирована способность донепезила несколько замедлять скорость атрофии гиппокампа на продromальной стадии БА [13].

Важно также, что донепезил характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, минимальным взаимодействием с другими лекарственными средствами, длительным периодом полувыведения, что позволяет применять его один раз в день.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении донепезилом являются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, анорексия) [14]. Кроме того, применения препарата следует избегать у пациентов с брадиаритмиями в связи с тем, что за счет холинергической стимуляции сердца он может вызывать удлинение интервала QT на электрокардиограмме и развитие брадикардии. Важно отметить, что кардиологические

нежелательные эффекты на фоне приема донепезила встречаются крайне редко, однако, разумеется, требуют контроля [15].

МЕМАНТИН

Помимо ИХЭ в лечении БА используется модулятор NMDA-рецепторов — мемантин. Применение данного препарата уменьшает патологическую активацию глутаматных рецепторов и, как следствие, снижает эксайтотоксичность, что приводит к уменьшению повреждения нейронов.

Эффективность мемантина в лечении умеренной и тяжелой деменции при БА была продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях [16]. Кроме этого, имеются доказательства положительного влияния мемантина на некогнитивные нейропсихиатрические симптомы БА.

Мемантин характеризуется хорошей переносимостью. Длительный период полувыведения (70 часов) позволяет принимать препарат один раз в сутки. Нежелательные реакции в виде возбуждения и нарушения ночного сна развиваются редко.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МЕМАНТИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Учитывая тот факт, что ИХЭ и мемантин воздействуют на два различных аспекта патофизиологии БА — нарушение в работе холинергической системы и дисфункцию глутаматергической системы, считается оправданным назначение комбинированной терапии.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Tariot с соавт. с участием 404 пациентов с умеренной и тяжелой БА продемонстрировано, что комбинированная терапия донепезилом и мемантином оказывает более выраженный положительный эффект на когнитивные функции, повседневную активность, общее клиническое впечатление и поведение в сравнении с монотерапией донепезилом. Кроме того, такая терапия хорошо переносится пациентами [17]. Сходные результаты были получены в японском исследовании Araki с соавт. [18].

Апостериорный анализ результатов четырех крупных клинических исследований с применением ROC-анализа для выявления кумулятивных преимуществ комбинированной терапии умеренной и тяжелой БА позволил установить, что комбинированная терапия более эффективна по сравнению с монотерапией донепезилом в отношении влияния на когнитивные функции, общее клиническое впечатление и поведение [18].

Были получены интересные результаты в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DOMINO-AD с участием 295 пациентов с умеренной и тяжелой деменцией (от 5 до 13 баллов по КШОПС), получавших базисную терапию донепезилом в дозе 10 мг. Целью

данной работы было ответить на вопрос, следует ли пациентам с умеренной и тяжелой БА продолжать терапию донепезилом, заменить донепезил на мемантин или начать терапию мемантином в дополнение к донепезилу. Участники были рандомизированы на 4 группы: первая группа продолжала монотерапию донепезилом, второй группе донепезил был отменен, третьей группе донепезил заменен на мемантин, четвертой группе к терапии донепезилом добавлен мемантин с титрацией дозы до 20 мг/сутки. Период наблюдения составил 52 недели. Было показано, что пациенты, продолжившие принимать донепезил, набрали больше баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) в сравнении с пациентами, которым донепезил был отменен. Пациенты, получавшие мемантин, также демонстрировали более высокие оценки по шкале КШОПС, чем группа плацебо. По результатам первичного анализа данных, не было показано значимых преимуществ комбинированной терапии донепезилом и мемантином над монотерапией тем или иным препаратом [19]. Однако повторный анализ с использованием различных статистических моделей продемонстрировал более высокую эффективность комбинированной терапии в отношении влияния на когнитивные функции и общее клиническое впечатление [20].

Интересны также результаты post-hoc анализа данных исследования DOMINO-AD, проведенного Howard с соавт. Авторами показано, что отмена донепезила у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией увеличивает вероятность институализации в учреждения длительного ухода в течение последующих 12 месяцев [21].

В крупном метаанализе J. Guo и соавт. проанализированы результаты 54 плацебо-контролируемых исследований терапии донепезилом и мемантином, проведенных в Азии, Европе и Северной Америке. Показано, что комбинированная терапия более эффективна в отношении влияния на когнитивные функции, общее клиническое впечатление, повседневную активность и нейропсихиатрические симптомы БА по сравнению с монотерапией донепезилом или мемантином. Это преимущество наиболее выражено на стадиях умеренной и тяжелой деменции, в то время как при легкой деменции монотерапия и комбинированная терапия имеют сопоставимый эффект [22]. Сходные результаты были продемонстрированы в систематическом обзоре Knorr с соавт. [23].

Однако во многих других исследованиях, включая отечественные работы, были показаны преимущества комбинированной терапии мемантином и донепезилом в сравнении с монотерапией донепезилом при БА уже на стадии легкой деменции с периодом наблюдения 12 месяцев [24].

Эффективность комбинированной терапии БА также подтверждается результатами ряда

наблюдательных исследований. Так, в работе Atri. с соавт. с участием 382 пациентов с БА изучалось влияние комбинированной терапии донепезилом и мемантином на прогрессирование БА в сравнении с монотерапией ИХЭ и отсутствием медикаментозного лечения. Период наблюдения составил в среднем 30 месяцев. Было показано, что комбинированная терапия замедляет когнитивное и функциональное снижение в сравнении с монотерапией ИХЭ и отсутствием терапии. При этом преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией со временем увеличиваются [25].

В другом обсервационном исследовании с участием 943 пациентов с БА было продемонстрировано, что группа пациентов, получавших комбинированную терапию мемантином и донепезилом, имела значительно меньшую вероятность помещения в учреждения длительного ухода в сравнении с пациентами, которые принимали только донепезил.

В связи с данными об эффективности комбинированной терапии в США в 2014 году был одобрен к применению препарат под торговым названием намзарик (Allergan, США), содержащий в своем составе мемантин и донепезил.

В систематическом обзоре Calhoun с соавт. показано, что применение фиксированных комбинаций мемантина и донепезила улучшает соблюдение режима лечения и снижает нагрузку на лиц, осуществляющих уход. Это позволяет пациентам получать пользу от комбинированной терапии по мере прогрессирования заболевания, особенно у пациентов с дисфагией, плохой приверженностью лечению и ограниченной поддержкой со стороны лиц, осуществляющих уход [26].

В 2021 году в России также был зарегистрирован комбинированный препарат донепезила и мемантина — Миореол («НоваМедика», Россия). Препарат представлен в нескольких дозировках — 10/5 мг, 10/10 мг, 10/15 мг и 10/20 мг для донепезила и мемантина соответственно. Такое распределение доз позволяет проводить титрацию Миореола по мемантину при переводе пациента с предыдущей терапии донепезилом в полной дозе 10 мг. Независимо от варианта дозирования, одна таблетка принимается 1 раз в день.

Смолярчук Е.А. с соавт. провели сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности комбинированного лекарственного препарата Миореол и совместного применения монопрепаратов, содержащих донепезил (Яснал) и мемантин (Акатинол). Основной целью исследования являлось изучение биоэквивалентности фиксированной комбинации Миореол, Донепезил + Мемантин, 10 мг + 20 мг по отношению к совместному применению препаратов Яснал 10 мг и Акатинол Мемантин 20 мг. В группу Миореола были включены 33 добровольца, в группу сравнения — 36 добровольцев. В результате

исследования препарат Миореол продемонстрировал биоэквивалентность комбинации препаратов Яснал и Акатинол мемантин [27].

В 2023 в рамках наблюдательной неинтервенционной многоцентровой программы проводилась оценка эффективности, безопасности и приверженности терапии Миореолом в рутинной клинической практике при умеренной и умеренно-тяжелой деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера (БА). В исследовании приняли участие 48 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет (медиана возраста 74 [69; 77] года). Все пациенты получали Миореол в терапевтической дозе (10 мг донепезила и 20 мг мемантина) 1 раз в сутки в одно и то же время. Оценка эффектов препарата проводилась по шкалам КШОПС, ADAS-Cog, NPI и CGI до начала терапии и к окончанию 12 и 24 недель лечения. На фоне терапии улучшение по шкале CGI-C отмечалось более чем у 50% пациентов, по шкале ADAS-cog зафиксировано снижение суммарной оценки в среднем на 6,5 балла, а по шкале NPI — на 4 балла. Было показано, что применение Миореола приводит к уменьшению выраженности когнитивных и широкого спектра некогнитивных психических расстройств у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой БА [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированная терапия болезни Альцгеймера может давать дополнительные преимущества в коррекции когнитивных и широкого спектра некогнитивных симптомов БА по сравнению с монотерапией. Применение фиксированной комбинации донепезила и мемантина (Миореол) является удобным, эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой стадией БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- DeTure M. A., Dickson D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease //Molecular neurodegeneration. — 2019. — Т. 14. — № 1. — С. 1-18.
- Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures //Alzheimer's & dementia. — 2019. — Т. 15. — № 3. — С. 321–387.
- Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Возможности комбинированной терапии болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (11 вып. 2):45–50 <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211245>
- Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. Neurotox Res. 2013; 24(3):358-369.<https://doi.org/10.1007/s12640-013-9398>
- Luo JJ, Wallace W, Kusiak JW. A tough trek in the development of an anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: Do we see hope in the distance? J Neurol Sci. 2022; 438(6):134-139. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120294>
- Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of Anti-amyloid-β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. Frontiers in Aging Neuroscience. 2022; 14:1-11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.870517>
- Захаров В. В., Локшина А. Б., Вахнина Н. В. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера //Неврология, нейроп-

сихиатрия, психосоматика. — 2022. — Т. 14. — № 3. — С. 74–80.

8. Birks J. S., Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // *Cochrane database of systematic reviews*. — 1996. — Т. 2016. — № 3. Birks J. S., Harvey R. J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease // *Cochrane Database of systematic reviews*. — 2018. — № 6.

9. Kobayashi H. et al. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis // *International journal of geriatric psychiatry*. — 2016. — Т. 31. — № 8. — С. 892-904.

10. Campbell N. et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Clinical Interventions in Aging*. — 2008. — Т. 3. — № 4. — С. 719–728.

11. Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, et al. Discontinuation, efficacy, and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: A meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16 106 patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017; 20(7):519-528. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx012>

12. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):211-225.

13. Dubois B. et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia*. — 2015. — Т. 11. — № 9. — С. 1041–1049.

14. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:1-245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004190.pub3>

15. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:1-245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004190.pub3>

16. McShane R. et al. Memantine for dementia // *Cochrane database of systematic reviews*. — 2019. — № 3.

17. Tariot P. N. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial // *Jama*. — 2004. — Т. 291. — № 3. — С. 317–324.

18. Araki T. et al. The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area // *International journal of geriatric psychiatry*. — 2014. — Т. 29. — № 9. — С. 881–889.

19. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012; 366:893-903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106668>

20. Hendrix S. et al. Post hoc evidence for an additive effect of memantine and donepezil: consistent findings from DOMINO-AD study and memantine clinical trial program // *J Prev Alzheimers Dis*. — 2015. — Т. 2. — № 3. — С. 165–171.

21. Howard R. et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses // *The Lancet Neurology*. — 2015. — Т. 14. — № 12. — С. 1171–1181.

22. Guo J, Wang Z, Liu R, et al. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav*. 2020 Nov; 10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831. Epub 2020 Sep 10

23. Knorz A. L., Quante A. Alzheimer's disease: Efficacy of mono- and combination therapy. A sytic review // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. — 2022. — Т. 35. — № 4. — С. 475–486.

24. Качева О.Н., Рунихина Н.К., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Маневич Т.М. Сравнительный анализ эффективности применения монотерапии донепезилом и комбинированной терапии донепезилом и акатинолом мемантином у больных с болезнью Альцгеймера на стадии легкой деменции. *Российский неврологический журнал*. 2019; 24(5):54-60.

25. Atri A, Shaughnessy LW, Locasco JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008; 22(3):209-221. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31816653bc>

26. Calhoun, Amanda, et al. «An evaluation of memantine ER+ donepezil for the treatment of Alzheimer's disease.» *Expert opinion on pharmacotherapy* 19.15 (2018): 1711-1717.

27. Смоляруч Е.А., Лейкин З.Н. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности комбинированного лекарственного препарата Миореол и совместного применения монопрепаратов, содержащих донепезил и мемантин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(3):85-94. Smolyarchuk EA, Leykin ZN. Comparatative clinical study of the pharmacokinetics and bioequivalence of the combined drug Mioreol and combined use of mono-drugs containing Donepezil and Memantine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(3):85-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203185>

28. Колыхалов И.В., Мхитарян Э.А., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Селезнева Н.Д., Чердак М.А., Дудченко Н.Г., Сейфединова А.Б., Исаев Р.И., Гаврилова С.И., Качева О.Н. Российский опыт применения комбинации фиксированных доз донепезила и мемантина в терапии болезни Альцгеймера в рамках наблюдательной неинтервенционной много-центральной программы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123(12):69-75.