

Содержание

Введение	3
Патофизиология	3
Клиническая картина	5
Эпидемиология	6
Препараты для лечения деменции	8
Экономические аспекты деменции	18
Обсуждение	23
Выводы	25
Литература	26

Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России

Ю.Б. Белоусов^{1,2}, С.К. Зырянов^{1,2}, Д.Ю. Белоусов^{2,3}, А.С. Бекетов²

¹ — Российский государственный медицинский университет, г. Москва

² — Российское общество клинических исследователей, г. Москва

³ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) относится к первично-дегенеративным деменциям и характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных функций, в первую очередь памяти, а также развитием поведенческих расстройств. БА является наиболее частой причиной деменции в пожилом и старческом возрасте.

Недавние эпидемиологические исследования свидетельствуют о довольно широком распространении деменции среди взрослого населения. В 2000 г. распространённость деменции в мире составляла около 25 миллионов человек, таким образом, примерно 6,1% взрослой популяции старше 65 лет имеют проявления указанной патологии [124]. В 60-70% случаев причиной развития слабоумия является болезнь Альцгеймера, которая вообще является одной из важнейших причин инвалидизации больных [125]. Глобальные общие расходы здравоохранения на болезнь Альцгеймера во всем мире по предварительным оценкам в 2005 году составляли около 300 миллиардов долларов [126].

До настоящего времени деменция является заболеванием, которое в нашей стране курируют врачи двух специальностей: психиатры и неврологи. При этом у психиатров наблюдаются в основном лица с умеренной и тяжёлой деменцией, с нарушениями поведения, а у неврологов — пациенты с легкой и умеренной деменцией, с мягкими когнитивными нарушениями, сосудистой деменцией и деменцией вследствие других неврологических заболеваний. Соответственно, в статистический отчёт Министерства здравоохранения и социального развития РФ деменция может попадать как заболевание психиатрическое, так неврологическое заболевание, что затрудняет точный учёт и не отражает действительное количество больных на территории РФ.

В настоящее время основой фармакотерапии БА являются ингибиторы холинэстеразы — ривастиг-

мин (Экселон, Новартис), галантамин (Реминил, Янссен-Силаг), донепезил (Арисепт, Пфайзер) и модулятор NMDA-рецепторов — мемантин (Акатинол, Мерц). Ингибиторы холинэстеразы имеют линейную дозозависимость, при этом увеличение дозы связано с увеличением эффективности [127]. Однако назначение высоких доз ингибиторов холинэстеразы сопровождается значительными колебаниями плазменной концентрации препарата, что вообще типично при пероральном назначении препаратов, и, соответственно, приводит к развитию гастроинтестинальных побочных реакций [128]. Развитие побочных эффектов, которые возникают в процессе титрации, может стать препятствием для достижения оптимальной терапевтической дозы в клинической практике.

Избежать колебаний плазменной концентрации препарата позволяет использование новой лекарственной формы в виде пластыря, так называемой трансдермальной терапевтической системы (ТТС), которая обеспечивает гладкое изменение плазменной концентрации и продленное высвобождение лекарственного препарата. Это позволяет избежать значительных пиков (C_{max}) и провалов концентрации (C_{min}), которые как раз и приводят к появлению побочных эффектов. В настоящее время столь перспективная форма доставки как ТТС разработана только для ривастигмина (пластырь Экселон, Новартис).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патоморфологическая картина БА характеризуется церебральной атрофией с уменьшением объема и массы мозга, атрофией извилин коры, расширением корковых борозд и желудочковой системы. При микроскопическом исследовании отмечается массивная утрата нейронов коры мозга, гиппокампа, а также базального ядра Мейнерта и голубого пятна ствола мозга. У сохранившихся нейронов выявляет-

ся дегенерация дендритов и нейропиля. У пациентов пожилого и старческого возраста также нередко отмечаются изменения белого вещества полушарий головного мозга, причем этот процесс носит диффузный характер [112]. Происходит дегенерация синапсов в ассоциативных зонах коры и гиппокампе. На самых начальных этапах заболевания изменения отмечаются в энторинальной коре (медиобазальные отделы лобных долей), затем они распространяются на структуры гиппокампа, височную кору и базальные ганглии. В результате происходит нарушение связей между энторинальной корой и гиппокампом, что клинически выражается нарушениями кратковременной памяти. Дальнейшее распространение дегенеративных изменений с вовлечением не только структур гиппокампа, но и неокортекса, проявляется более грубыми мнестическими расстройствами, нарушениями речи, гнозиса, праксиса и других когнитивных функций. Особое значение имеет поражение холинергических путей, начинающихся из базального ядра Мейнерта и связывающих глубинные отделы полушарий головного мозга с височно-теменно-затылочной корковыми зонами. Характерными для БА микроскопическими проявлениями являются диффузное распространение по коре сенильных амилоидных бляшек, нейрофибрилярные отложения в нейронах и грануловакуолярная дегенерация нейронов, преимущественно в гиппокампе [2].

Определенные успехи в понимании механизмов БА связаны с генетическими исследованиями. К настоящему времени известны 4 гена, связанные с этим заболеванием — на 21, 14, 1 и 19-й хромосомах. Гены белка — предшественника β -амилоида, белков пресенилина-1 и 2 (соответственно, хромосомы 21, 14, 1) связаны с семейной формой БА с ранним началом, а апополипротеин Е (хромосома 19) является фактором риска возникновения этого заболевания в позднем возрасте. Следует заметить, что наследственным аутосомно-доминантным заболеванием является менее 5% случаев БА.

Исследования генетических механизмов влияния основных холинергических маркеров на развитие БА с использованием материала от больных с диагнозом спорадической БА, подтвержденным при аутопсии, показало, что наличие довольно редкого варианта гена бутирилхолинэстеразы (БХЭ), а именно так называемой К-аллели, четко связано с развитием заболевания [69, 115]. В связи с этим активность БХЭ сейчас следует рассматривать как важный фактор риска развития обычной БА, помимо роли этого фермента в ослаблении холинергической передачи импульсов.

До настоящего времени окончательно не установлены механизмы, лежащие в основе гибели нейронов при БА, предполагается значение апоптоза (программированной смерти клеток). Патологическим

изменениям, обусловленным процессом апоптоза, подвержены как нейрональные, так и микроглиальные структуры, роль дисфункции последних в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, включая БА, весьма велика. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать механизм реализации апоптоза при БА по типу ускоренного старения с патологическим внутриклеточным накоплением кальция, эксайтотоксичностью, активацией протеаз, разрушением внутриклеточных структур и в конечном итоге гибелью клеток [9]. Роль оксидантного стресса с образованием продуктов перекисного окисления липидов в патогенезе этого заболевания подтверждается клиническими и экспериментальными данными [75, 85].

Ведущую роль в патогенезе БА играют изменения со стороны нейротрансмиттерных систем, особенно холинергической. Согласно «холинергической» гипотезе патогенеза БА когнитивные расстройства связаны с дефицитом холинергического звена ЦНС. Эта гипотеза подтверждается данными о корреляции между снижением уровня ацетилхолина (АХ) и когнитивными нарушениями при БА. Было показано также, что холинергическая дисфункция является основой симптоматики при БА и других типах деменции. Прогрессирующая деструкция холинергических нейронов коррелирует с уменьшением в мозге количества фермента, синтезирующего АХ — ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Имеется соответствие между тяжестью деменции и центральным холинергическим дефицитом — холинергической деафферентацией коры, при этом снижение уровня ацетилхолина выявляется в гиппокампе, средневисочной, теменной, лобной и орбитофронтальной коре, но отсутствует в стволе мозга, таламусе, прецентральной и постцентральной извилинах, затылочной коре и мозжечке [35, 3].

Определенные изменения отмечаются и со стороны других нейротрансмиттерных систем. Степень холинергического дефицита в корковых отделах тесно связана с уменьшением количества нейронов в базальных отделах головного мозга, особенно в области базального ядра Мейнерта, где располагаются нейроны, продуцирующие АХ. Помимо этого, в коре мозга уменьшается количество холинергических рецепторов. АХ образуется в пресинаптических терминалях под действием ацетилхолинтрансферазы, затем накапливается в везикулах и транспортируется к пресинаптической мембране. После выделения ацетилхолина в синаптическую щель он воздействует на постсинаптические холинергические рецепторы. Разрушение АХ происходит под действием АХЭ, располагающейся в области как пресинаптической, так и постсинаптической мембраны. Наличие холинергического дефицита при БА подтверждается не только патогисто-

логическими исследованиями, но и прижизненно — по данным ПЕТ (позитронно-эмиссионная томография) [2].

Патоморфологически БА характеризуется внеклеточными отложениями β -амилоида в сенильных бляшках, образованием внутриклеточных нейрофибриллярных узлов и потерей холинергических нейронов в областях мозга, отвечающих за обучение и память, регуляторные функции, поведение и эмоциональные реакции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

БА начинается в пожилом возрасте, крайне редко — в возрасте до 45 лет, хотя имеются описания дебюта заболевания и в возрасте 30 лет (обычно они связаны с мутацией гена пресенилина-1). Точно установить время начала БА довольно сложно, так как заболевание начинается незаметно, и ни сами больные, ни их близкие не могут точно обозначить этот период.

К начальным проявлениям БА относятся мнестические расстройства, а также снижение работоспособности, сужение круга интересов, лабильность настроения, тревожность, мнительность, расторможенность. Наличие мнестических расстройств является основополагающим для диагностики этого заболевания [4, 36]. Сначала страдает запоминание нового материала, в то время как хранение адекватно заученной информации не отличается от возрастной нормы [4, 16]. По мере прогрессирования заболевания возникают нарушения понимания обращённой речи при сохранности способности к повторению слов и предложений. Кроме того, отмечается нарушение называния и осмысленного речевого общения, хотя даже на выраженных стадиях может сохраняться способность к повторению слов. На выраженной стадии могут возникнуть эхолалия, палилалия или мутизм.

Первые признаки БА:

- трудности обучения и усвоения новой информации;
- трудности выполнения сложных бытовых задач;
- ослабление и/или ухудшение мыслительных процессов;
- трудности ориентировки в пространстве;
- речевые (дисфазические) расстройства;
- изменения настроения или поведения.

Обычно в течение трёх лет от появления первых признаков заболевания к нарушениям памяти присоединяются расстройства зрительно-пространственных функций и счёта. Наиболее характерным для развёрнутой стадии БА считается возникновение афато-апракто-агностического синдрома и грубых мнестических расстройств, что сопровождается дезориентировкой, нарушением чтения и

письма и связано с выраженной атрофией теменно-височно-затылочных отделов. Это проявляется нарушением ориентировки в хорошо знакомых местах, помещениях (больные могут забывать дорогу домой, теряться), они испытывают подчас непреодолимые трудности в решении простых бытовых задач — одевании, пользовании обычными домашними предметами, не говоря уже о более сложных действиях [2].

Клинические особенности развёрнутых стадий БА:

- грубые мнестические расстройства;
- апраксия;
- агнозия;
- речевые расстройства (афазия) и нарушения других когнитивных функций.

Нарушения сна встречаются более чем у половины пациентов с БА и вначале проявляются удлинением I-й стадии сна (дремоты) за счёт фазы медленного сна (III и IV-я стадии сна). По мере прогрессирования заболевания более короткой становится REM-фаза сна. Нарушения сна при БА связывают с холинергическим дефектом, однако в части случаев причиной расстройств является сопутствующая депрессия [72]. Больные нередко сонливы днём и бодрствуют ночью. В вечернее и ночное время могут возникать делириозные расстройства («синдром захода солнца»).

Аффективные нарушения обычно присоединяются на более поздних этапах заболевания. Может наблюдаться неустойчивость настроения, раздражительность, гневливость, возникают эпизоды психомоторного возбуждения, сменяющиеся апатией. Возможно развитие галлюцинаций (чаще зрительных, реже слуховых), бреда (ревности, ущерба). Психозы возникают почти у 50% пациентов [36]. Тревожность отмечается почти у 40% больных, она более характерна для начальных стадий заболевания. Симптомы депрессии выявляются также примерно у 40% пациентов.

Симптомы БА зависят от поражённого участка мозга. Например, преимущественное поражение передней доли мозга сопровождается нарушением двигательных функций, внимания, изменением поведения и угасанием абстрактного мышления, а поражение височной доли мозга проявляется нарушением памяти и эмоциональными расстройствами. У больных с разными формами деменции преимущественно поражаются разные участки мозга (табл. 1). В ходе заболевания участки преимущественного поражения могут изменяться. Например, у больных с БА зона повреждения постепенно распространяется из энторинального слоя коры мозга/гиппокампа через кортекс в неокортекс. Кроме того, при прогрессировании БА изменяется соотношение активности АХЭ и БХЭ и их разных изоформ.

Таблица 1

Участки мозга, поражаемые в результате нейродегенеративных процессов и изменения холинергической передачи у больных с разными типами деменции

Тип деменции	Преимущественно поражаемые участки мозга	Характерные симптомы поражения
Болезнь Альцгеймера (БА)	Кора мозга, гиппокамп	Ухудшение когнитивных функций, изменение личности
Вариант БА с тельцами Леви	Неокортекс, таламус, гиппокамп, фронтальная кора мозга	Нарушение когнитивных функций и концентрации внимания, галлюцинации, бред, депрессия, нарушение сна
Деменция при паркинсонизме	Неокортекс, таламус, базальные ядра переднего доли мозга, гиппокамп, фронтальная кора мозга	Галлюцинации, ухудшение когнитивных функций и внимания, затруднение установления временной и причинно-следственной связи
Деменция сосудистого генеза	Фронтальная кора мозга	Нарушение двигательных функций, внимания, поведения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Зарубежные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространённость БА увеличивается с возрастом: 3% в возрастной группе 65-74 года, 19% в группе 75-84 года и 47% среди тех, кто старше 85 лет [45].

Подробное изучение деменции в России длительное время было уделом лишь психиатров в связи с тем, что пациенты с таким диагнозом находились преимущественно под диспансерным наблюдением психиатров. Лишь в последнее время с появлением новых препаратов для лечения деменции неврологи стали проявлять интерес к этой проблеме, преимущественно к более ранним стадиям. Поэтому, по ряду причин, масштабных эпидемиологических исследований деменции в нашей стране не проводилось. Имеются лишь локальные эпидемиологические данные, однако, глубина и тщательность их проведения позволяет интерпретировать их результаты на всю популяцию больных.

Одним из таких исследований стало проведенное *Кальном Я.Б.* в 1992-1995 гг. в Научном центре психического здоровья РАМН сплошное клинико-эпидемиологическое изучение населения пожилого возраста, проживающего на ограниченной территории одного из районов Москвы, для изучения распространённости в позднем возрасте различных форм психической патологии вообще и БА, в частности, а также влияния на показатели болезненности биологических, конституционально-личностных и социально-средовых факторов [8]. Результаты проведенного популяционного исследования показали, что на долю БА с поздним началом (сенильная деменция альцгеймеровского типа) приходится почти половина случаев деменции в пожилом возрасте. Сенильная деменция диагностирована у 4,5% обследованной популяции, при этом у 2,7% установлена мягкая деменция и у 1,8% — клинически выраженная сенильная деменция (табл. 2).

Таблица 2

Распространённость БА (на 100 обследованных лиц соответствующего возраста) в зависимости от пола, возраста и тяжести деменции (стадии) [8]

Стадия деменции	Пол	Возраст, лет			
		60-69	70-79	80-89	≥ 90
Мягкая деменция, чел.	Мужчины	0	3,8	2,4	0
	Женщины	0,8	2,8	11,3	14,3
Умеренная и тяжёлая деменция, чел.	Мужчины	0	1,9	4,7	0
	Женщины	0,2	1,4	8,7	14,3

Вотечественной геронтопсихиатрии традиционно выделяют четыре клинические формы БА с поздним началом (сенильная деменция альцгеймеровского типа) [8]. Простая форма характеризуется преобладанием в клинической картине симптомов когнитивного снижения. При параноической форме мнестико-интеллектуальное снижение сочетается с постоянной готовностью к бредообразованию, ложными воспоминаниями и конфабуляторной продукцией. Для пресбиофренической формы характерно сочетание признаков когнитивного снижения с интенсивной конфабуляторной продукцией, а также с высокой речедвигательной активностью и эмоциональной живостью. При сенильной деменции с альцгеймеризацией нарушение высших корковых функций достигает степени корковых очаговых расстройств. В обследованной популяции наиболее часто встречались больные с простой формой сенильной деменции — 55% больных с клинически выраженной стадией заболевания. У 25% диагностирована сенильная деменция с альцгеймеризацией, психотическая форма заболевания диагностирована у 15%, а параноическая форма БА с поздним началом обнаружена у 5% больных с выраженной стадией деменции. Пресбиофреническая форма сенильной деменции в обследованной популяции не обнаружена.

Популяционные данные [8] об удельном весе различных клинических форм в общей структуре сенильной деменции альцгеймеровского типа существенно отличаются от показателей распространённости этих же клинических форм среди стационаризованных в психиатрическую больницу больных [7]. В изученной популяции обнаружено существенное преобладание форм заболевания с наиболее поздним началом (простая и с альцгеймеризацией), на долю которых приходится 80% клинически выраженной БА с поздним началом. Формы сенильной деменции с относительно ранним началом (пресбиофреническая и параноическая) в обследованном населении встречались существенно реже. Вероятнее всего, отмеченные различия обусловлены клиническими особенностями этих форм заболевания. Клиническая картина при пресбиофренической и параноической формах заболевания во многом определяется конфабуляторной и бредовой продукцией, что приводит к резкой бытовой дезадаптации больных и придает их поведению явно нелепый характер. Уход за такими больными в домашних условиях крайне затруднен, что требует их стационаризации в психиатрические больницы. Психическое состояние больных при простой форме и форме заболевания с альцгеймеризацией определяется мнестико-интеллектуальными и очаговыми нарушениями. Поведение больных носит более упорядоченный характер, в какой-то степени поддается коррекции, что упрощает уход за ними и уменьшает необходимость стационаризации в психиатрические больницы.

Данные проведенного эпидемиологического исследования [8] свидетельствуют о том, что популяционная частота БА неуклонно растёт по мере увеличения возраста, причём тенденция к росту распространённости БА по мере старения характерна как для клинически выраженных, так и для мягких форм заболевания (табл. 2).

Проведенный анализ свидетельствует, что среди всех выявленных в населении больных БА доля лиц в возрасте 80-89 лет составила 52%, тогда как для всей обследованной популяции этот показатель меньше более чем в 3,5 раза и равен 14,2% ($p < 0,005$). Ещё меньше доля лиц аналогичного возраста в группе пожилых людей без психических нарушений — 7,2%, т.е. 80-89-летний возрастной период можно рассматривать как возраст наибольшей подверженности сенильному типу БА.

Таким образом, приведённые результаты российских эпидемиологических исследований подтверждают зарубежные данные [45], что по мере увеличения возраста существенно возрастает частота БА. Некоторое снижение темпа роста показателей частоты болезни в возрасте 90 лет и старше может быть обусловлено несколькими факторами. Возможно, снижение показателей распространённости заболевания после 89 лет объясняется относительно небольшой долей долгожителей в обследованной популяции. Вместе с тем, известны данные об относительно меньшей продолжительности жизни и более высоких показателях смертности больных БА, по сравнению с остальной частью пожилой попу-

Таблица 3

Число лиц с деменцией в РФ в зависимости от возраста и пола (на 1 января 2006 г.) [8, 13]

Показатель	Население России		Мужчины		Женщины	
	Человек	% от данной возрастной категории	Человек	% от данной возрастной категории	Человек	% от данной возрастной категории
60-69 лет	12 015 800	100	4 622 100	38,47	7 393 700	61,53
Мягкая деменция	59 150	0,49	0	0	59 150	0,8
Умеренная и тяжёлая деменция	14 787	0,12	0	0	14 787	0,2
Лица с деменцией, всего	73 937	0,62	0	0	73 937	1,0
70-79 лет	9 173 500	100	2 932 900	31,97	6 240 600	68,03
Мягкая деменция	286 187	3,12	111 450	3,8	174 737	2,8
Умеренная и тяжёлая деменция	143 093	1,56	55 725	1,9	87 368	1,4
Лица с деменцией, всего	429 280	4,68	167 175	5,70	262 105	4,20
80-89 лет	2 752 200	100	564 500	20,51	2 187 700	79,49
Мягкая деменция	260 758	9,47	13 548	2,4	247 210	11,3
Умеренная и тяжёлая деменция	216 861	7,88	26 531	4,7	190 330	8,7
Лица с деменцией, всего	477 619	17,35	40 079	7,1	437 540	20,0
90 лет и старше	338 100	100	55 000	16,27	283 100	83,73
Мягкая деменция	40 483	11,97	0	0	40 483	14,3
Умеренная и тяжёлая деменция	40 483	11,97	0	0	40 483	14,3
Лица с деменцией, всего	80 966	23,95	0	0	80 966	28,60
ВСЕГО больных с деменцией	1 061 802		207 254		854 548	

ляции. Также можно предположить, что видовые пределы продолжительности жизни человека часто не оставляют времени на развитие болезни после 90-летнего возраста. Основываясь на таких предположениях, можно было бы ожидать существенного снижения доли долгожителей среди больных БА, по сравнению с пожилыми людьми без психических расстройств. Однако, результаты исследования свидетельствуют, что доля долгожителей в группе больных с БА и в группе психически здоровых лиц вполне сопоставима и равна 2,0 и 2,2%, соответственно, и более чем в 2 раза превышает число долгожителей в общей популяции, т. е. правомерно предположить, что после 90 лет риск развития БА снижается, по сравнению с 80-89-летним возрастом, хотя полученные данные требуют уточнения [8].

Мы экстраполировали данные о соотношении возраста и пола на численность населения на 1 января 2006 г. и наложили их на результаты российского эпидемиологического исследования деменции [8] (табл. 3).

Как видно из табл. 3:

- в целом на территории РФ в 2006 г. проживало **1 061 802 больных с деменцией**, из них:
 - **646 578 с мягкой деменцией (60,9%),**
 - **415 224 с умеренной и тяжёлой деменцией (39,1%);**
- из всех больных с деменцией было:
 - **854 548 женщин (80,48%),**
 - **207 254 мужчин (19,52%);**
- около **85% больных находится в возрасте 70-89 лет;**
- **распространённость деменции в РФ оценивается в 0,75% от всего населения.**

В связи со старением населения РФ цифра распространённости БА будет неуклонно расти (табл. 4), приближаясь к уровню распространённости больных шизофренией — 1% от всего населения страны к 2020 г., количество больных увеличится на 28%.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ

Согласно патогенетическим и патофизиологическим механизмам развития деменции, препараты для её лечения можно подразделить на следующие подгруппы (табл. 5).

Для лечения деменции в РФ применяются следующие препараты (по международным непатентованным названиям/МНН):

1) *ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ)*. К ним относятся галантамина гидробромид (**Реминил**, Янссен-Силаг, Бельгия), донепезила гидрохлорид (**Арисепт**, Пфайзер, США) и ривастигмина тартрат (**Экселон**, Новартис Фарма, Швейцария).

2) *антагонисты NMDA-рецепторов* — мемантина гидрохлорид (**Акатинол мемантин**, Мерц, Германия);

Таблица 4

Прогноз численности населения РФ в 2010-2020 гг. [5]

Показатель	2010 г.	2015 г.	2020 г.
Численность населения, тыс. чел.	140 318	136 479	135 406
Процент лиц старше 60 лет	18,1	20,1	22,5
Численность лиц старше 60 лет, тыс. чел.	25 378	27 693	30 454
Распространённость БА, тыс. чел.	1 248,65 (муж. — 247,2; жен. — 1 001,45 [80%])	1 214,33 (муж. — 218,94; жен. — 995,39 [82%])	1 354,36 (муж. — 234,13; жен. — 1 120,23 [83%])
Мягкая деменция, чел.	748,2 (59,9%)	723,79 (59,6%)	799,96 (59,0%)
Умеренная и тяжёлая деменция, чел.	500,45 (40,1%)	490,54 (40,4%)	554,40 (41%)
Распространённость БА, % от всего населения	0,89	0,89	1,00

Таблица 5

Группы препаратов для лечения деменции в соответствии с патофизиологическими механизмами развития деменции [98]

Патофизиологические механизмы	Группы препаратов
Нейротрансмиссия	Ингибиторы холинэстеразы
Эксайтотоксичность	Антагонисты NMDA-рецепторов (мемантина гидрохлорид)
Оксидантный стресс	Гинго-Билоба Витамин Е Селегилин α -липовая кислота
Нейровоспаление	Нестероидные противовоспалительные препараты
Нейротрофические факторы	Эстроген Инсулин
Амилоидный метаболизм	Ингибиторы ГМК-КоА редуктазы (статины)

3) *другие препараты* (препараты Гинго-Билобы, ницерголин, церебролизин, ноотропы и другие метаболитические препараты и т.д.).

Ингибиторы холинэстеразы

В настоящее время при БА предпочтительным методом повышения уровня АХ в мозге является использование ингибиторов холинэстеразы. Эти препараты замедляют разрушение АХ в синапсах и

тем самым продлевают его способность стимулировать постсинаптические рецепторы, сохраняя естественный характер высвобождения АХ в мозге. ИХЭ в настоящее время являются «золотым стандартом» лечения БА в Европе и Северной Америке.

Холинэстеразы присутствуют также и в иных, чем мозг, тканях тела — в крови, печени, желудочно-кишечном тракте, нервно-мышечных синапсах. Для больных с деменцией важно, чтобы ИХЭ действовали преимущественно на ферменты мозга; это позволит повысить эффект препаратов и уменьшить количество побочных эффектов. Кроме того, поскольку дегенеративные процессы и нарушение холинергической передачи в мозге больных деменцией происходят лишь в отдельных участках мозга (табл. 6), оптимальный эффект лечения может быть достигнут при использовании таких ИХЭ, которые действуют на ферменты, участвующие в развитии заболевания («активные» ИХЭ), в тех участках мозга, в которых этот эффект будет наибольшим («пространственно-селективное действие») [83].

Таблица 6

Селективность имеющихся ингибиторов холинэстеразы в отношении мозга и участков мозга [83]

Мозг и участки мозга	Донепезил	Ривастигмин	Галантамин
Мозг vs. периферич. ткани	Нет	Да	Нет
Участки мозга:			
<i>Миндалины</i>	Нет	Да	Нет
<i>Гиппокамп</i>	Нет	Да	Нет
<i>Кора лобной доли</i>	Нет	Да	Нет
<i>Кора теменной доли</i>	Нет	Да	Нет
<i>Кора височной доли</i>	Нет	Да	Нет

Примечание. Vs — против.

Симптомы всех типов деменции, независимо от её происхождения, связаны с нарушением передачи нервных импульсов и дегенерацией нейрональных цепочек. В частности, наблюдается прогрессирующая потеря холинергических нейронов, приводящая к массивному нарушению холинергической передачи [39]. Разработка ИХЭ в конце XX-го века явилась важным шагом вперед в лечении деменции. Вначале исследования были сконцентрированы на ингибиторах АХЭ, но недавно было установлено, что важную роль в холинергической передаче также играет БХЭ [71, 77, 122].

Ранние исследования *in vitro* показали, что донепезил и галантамин высокоселективно действуют на АХЭ и не действуют на БХЭ, а ривастигмин в равной степени тормозит активность обоих ферментов [78, 113]. Считается, что оба фермента являются полными мишенями для лечения БА [56, 77].

Лекарства, подавляющие активность и АХЭ, и БХЭ, могут более эффективно повышать уровень

АХ, чем селективные ингибиторы АХЭ, поскольку при прогрессировании заболевания у больных наблюдается значительная потеря АХЭ, но не БХЭ [82]. Поэтому препараты с двойственным действием могут оказывать более выраженное симптоматическое действие при любой тяжести БА, угнетая активность АХЭ и БХЭ как в период её повышения, так и в период её снижения [23, 56, 77]. Такие препараты также могут оказывать более широкое действие, так как БХЭ может играть преимущественную роль в некоторых участках мозга, например, в лимбической системе [95]. Кроме того, сочетанное торможение активности АХЭ и БХЭ может обеспечивать более длительное ослабление симптомов, особенно если ингибитор медленно вытесняется из связи с ферментом и не вызывает повышающей регуляции ферментов-мишеней. Применение короткодействующих ингибиторов — донепезила и галантамина — приводит к повышению уровня АХЭ в спинномозговой жидкости (СМЖ), что частично обусловлено повышающей регуляцией экспрессии гена АХЭ [19, 38]. Это может приводить к развитию резистентности при длительном применении короткодействующих ингибиторов. Однако длительно действующие (псевдо-необратимые) ингибиторы, например, ривастигмин, не вызывают повышающей регуляции ферментов.

Торможение активности обоих ферментов также может способствовать замедлению синтеза веществ, из которых в мозге больных БА образуется амилоид [23, 51, 56]. БХЭ может участвовать в трансформации инертных бляшек в злокачественные, что сопровождается дегенерацией и деменцией [59]. АХЭ тоже ускоряет образование β -амилоида *in vitro* [95], хотя в условиях *in vivo* этот эффект не был показан. *Arendt T. с соавт.* [21] примерно 10 лет назад обнаружили, что плотность амилоидных бляшек в коре мозга больных БА увеличивается пропорционально активности БХЭ. Более поздние исследования зависимости плотности сенильных бляшек от полиморфизма гена БХЭ с использованием материала от больных с диагнозом спорадической БА, подтвержденным при аутопсии, показали зависимость формирования бляшек от наличия К-аллели гена БХЭ. У больных с К-аллелью этого гена плотность бляшек была почти в 6 раз выше, чем у больных с нормальным типом гена [70]. Поэтому препараты двойственного действия могут замедлять прогрессирование БА сильнее, чем селективные ингибиторы АХЭ.

Таким образом, одновременное торможение активности АХЭ и БХЭ такими препаратами, как ривастигмин, с большей вероятностью может обеспечивать длительный симптоматический эффект на всех стадиях развития БА, независимо от уровня АХЭ в мозге, и замедлять прогрессирование БА [23, 56].

Известны следующие ингибиторы холинэстеразы: *галантамин, донепезил и ривастигмин.*

Галантамин (Реминил) — конкурентный и обратимый АХЭ-селективный ИХЭ (в 50 раз более активен в отношении АХЭ, чем БХЭ). Не имеет региональной мозговой селективности и может быть в 10 раз более селективен в отношении изоформ АХЭ на периферии, чем в головном мозге (табл. 6). С этим связано возникновение периферических побочных эффектов [95].

В отличие от других препаратов практически не влияет на поведение пациентов с БА. Как и донепезил, галантамин при длительном применении ведет к увеличению уровня АХЭ в СМЖ, что, опять же, может приводить к развитию резистентности к лечению.

Помимо АХЭ-ингибирующих свойств, в исследованиях *in vitro* на изолированных клеточных линиях показано, что галантамин действует как аллостерический модулятор никотиновых АХ-рецепторов. Данная способность не является уникальной для галантамина, такими же свойствами обладает донепезил. Клиническое значение этих эффектов пока неясно. Галантамин быстро всасывается, имеет период полувыведения 4–6 ч, с белками плазмы связывается менее чем на 20%. Эти свойства обуславливают низкую кумуляцию и делают целесообразным приём препарата 2 раза в день. Как и донепезил, галантамин метаболизируется цитохромами 2D6 и 3A4 [3, 61].

Был проведен Кохрейновский обзор нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых галантамин назначался пациентам с БА хотя бы 4 недели подряд [123]. Эффект галантамина прямо пропорционально зависел от суточной дозы и длительности лечения. Нежелательные явления встречались не более чем в 5% случаев.

Донепезил (Арисепт) — мощный, быстро обратимый, АХЭ-селективный ингибитор холинэстеразы (активность в отношении АХЭ в 1200 раз больше, чем в отношении БХЭ). Эффективен в отношении когнитивных нарушений, однако, его действие на поведенческие нарушения спорно. Длительная терапия донепезилом ведёт к повышению в СМЖ уровня АХЭ, возможно, из-за усиления экспрессии АХЭ-гена. Следовательно, при длительном лечении возможно развитие толерантности к препарату.

Современные исследования показали, что АХЭ-ингибирующая активность донепезила в мозге больных с БА оказалась ниже, чем ожидалось. Донепезил не проявляет какой-либо селективности по отношению к структурам мозга из-за отсутствия предпочтения тех или иных форм АХЭ и неспособности подавлять активность БХЭ. В одном исследовании при применении донепезила у больных БА методом SPECT (спектральная позитронно-эмиссионная томография) обнаружено усиление общего кровотока в мозге, особенно в лобной и височной долях [103]. Причина такого преимущественного эффекта пре-

парата в лобной и височной долях мозга не ясна, хотя авторы отметили, что донепезил сильнее улучшает кровоток в тех участках мозга, которые были слабее поражены исходно. В участках мозга со слабым кровотоком до начала лечения после применения донепезила кровоток ещё сильнее уменьшился, а в участках с исходно хорошим кровотоком кровоток усилился. Это позволяет предположить, что различие эффектов донепезила в разных участках мозга обусловлено истинной пространственной селективностью действия препарата [103].

Отсутствие селективности донепезила в отношении участков мозга дополнительно подтверждается развитием побочных эффектов донепезил неселективно связывается с разными изоформами АХЭ, как в мозге, так и в других органах (табл. 6), и потому вызывает побочные эффекты, связанные с ингибированием периферической АХЭ — нарушения сна или поведения, экстрапирамидные симптомы [95].

Донепезил имеет способность к кумуляции в организме. Имеет высокую степень связывания с белком (96%), и его применение в дозах, превышающих рекомендуемые, может привести к насыщению связи с белком и, следовательно, к появлению сердечно-сосудистых побочных эффектов из-за влияния несвязанного донепезила на систему кровообращения. Донепезил имеет длительный период полувыведения (около 3 сут) и элиминируется печенью. Длительный период полувыведения — серьезная проблема в тех случаях, когда пациенту требуется неотложное хирургическое вмешательство или анестезия, или если развился такой побочный эффект, как брадикардия. Донепезил метаболизируется цитохромами 2D6 и 3A4, поэтому возможно возникновение взаимодействий с другими индукторами и ингибиторами этих изоферментов [3, 61].

Был проведен Кохрейновский обзор рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых донепезил назначался пациентам с БА или сосудистой деменцией [27, 74], который подтвердил клиническую эффективность препарата.

Ривастигмин (Экселон) — мощный, двойной ингибитор АХЭ и БХЭ медленно обратимого действия, оказывающий влияние на широкий спектр расстройств при БА. Ингибирует АХЭ и БХЭ в СМЖ приблизительно в равной степени, не вызывая их индукции — через год после начала лечения сохраняется такой же уровень ингибирования, что и в начале терапии. Ривастигмин в 3 раза более активен в отношении АХЭ головного мозга по сравнению с периферической АХЭ и в 4–6 раз сильнее подавляет G1-изоформу ХЭ, чем другие изоформы [41, 113]. Поскольку G1-изоформа преимущественно локализуется в коре и гиппокампе, можно сказать, что ривастигмин обладает региональной мозговой селективностью; препарат также обладает способностью усиливать мозговой

кровоток и нейрональные процессы преимущественно в коре и гиппокампе. В одном из исследований у 15 больных, получавших ривастигмин в течение 5 дней, наблюдалось ослабление дельта- и тета-ритмов ЭЭГ, которые свидетельствуют об ослабленном внимании. Этот эффект был наиболее выражен в переднем и заднем отделах височной доли и в затылочной доле мозга [17]. Методом функциональной МРТ было показано, что ривастигмин усиливает ответ нейронов передней части поясной извилины, а методом SPECT показано, что применение ривастигмина в течение 6 месяцев улучшает кровоток в коре лобной, височной и затылочной долей мозга, причём этот эффект наиболее выражен в медиальной части лобной доли и передней части поясной извилины [110]. Аналогично, методом PET было продемонстрировано, что 12-месячное применение ривастигмина усиливает метаболизм глюкозы в префронтальной коре правого полушария мозга и поддерживает исходный уровень метаболизма в затылочной, а также в височных долях мозга [80]. Как известно, эти области мозга участвуют в процессах обучения, рабочей памяти и внимания, и у больных БА была обнаружена корреляция между активностью метаболизма глюкозы в этих участках мозга и состоянием когнитивных функций [80]. Таким образом, эффекты ривастигмина направлены как раз на те зоны мозга, которые в наибольшей степени страдают при БА (табл. 6).

Селективность ривастигмина в отношении мозга обусловлена его липофильностью и механизмом действия. Препарат быстро захватывается тканями мозга, в которых он псевдо-необратимо (на длительное время) подавляет активность АХЭ и БХЭ. Ривастигмин, оставшийся в периферических тканях, быстро расщепляется ХЭ этих тканей. Другие ИХЭ характеризуются значительно меньшим предпочтением или отсутствием предпочтения разных изоформ ферментов [41, 113]. АХЭ существует в трёх формах — G1, G2 и G4, причём у здоровых людей G1-изоформа присутствует в основном в мозге, G2 — в скелетных мышцах, а G4 — в мозге и нервно-мышечных синапсах [113]. В мозге больных БА по мере прогрессирования заболевания увеличивается доля G1-изоформы АХЭ и уменьшается доля G4-изоформы [102]. Повышенное сродство ривастигмина к G1-изоформе может вносить вклад в селективность действия препарата на мозг и в стабильность эффекта на всех стадиях заболевания, в то время как относительно низкое сродство ривастигмина к G2- и G4-изоформам может обеспечивать более высокую безопасность препарата, так как эти изоформы, доминирующие в периферических тканях, остаются активными. Наоборот, отсутствие селективности к G1-изоформе АХЭ у других ИХЭ может объяснять наличие таких побочных эффектов, как мышечные спазмы, недержание мочи и брадикардия.

Ривастигмин вызывает медленно обратимое ингибирование ХЭ в мозге, сохраняющееся в течение более чем 10 ч после введения. Это делает возможным назначение препарата 2 раза в день. Приём пищи замедляет абсорбцию ривастигмина и вызывает снижение его максимальной концентрации, но увеличивает биодоступность. Из периферической крови препарат быстро элиминируется (с $T^{1/2}$, равным 1–2 ч). Столь быстрое выведение ривастигмина из плазмы сводит к минимуму потенциальное взаимодействие с другими средствами, имеющими холинергические эффекты. Ривастигмин имеет низкую степень связи с белками плазмы (около 40%) и потому не вытесняет из связи с белком интенсивно протеинсвязывающие препараты; выводится почками. Практически не кумулирует, даже при длительном применении. Расщепляется АХЭ и БХЭ, в минимальной степени — печёночными цитохромами Р-450. Низкая кумуляция и СУР-450-независимый метаболизм объясняет очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий ривастигмина [3, 61].

Был проведен Кохрейновский обзор 7 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых ривастигмин назначался 3370 пациентам с БА [26]. По итогам обзора ривастигмин был признан эффективным препаратом для лечения БА, эффект которого увеличивался при повышении дозы.

Ривастигмин представляет собой небольшую (≈ 250 кДа), липофильно-гидрофильную молекулу, поэтому по своим химическим характеристикам идеально подходит для трансдермального способа доставки. Небольшой молекулярный вес и амфифильные свойства (и липофильные, и гидрофильные) позволяют молекуле ривастигмина легко и быстро проникать через человеческую кожу. Это послужило предпосылкой для разработки ТТС формы препарата. Кроме того, этому способствовало то, что:

- пероральные формы ИХЭ предполагают стартовую терапию низкими дозами с последующим титрованием. Использование ривастигмина в капсулах предполагало сложный режим титрования и дозирования, в большинстве случаев приверженность больных к терапии была равна 0, в результате практически ни у кого не удавалось достичь требуемого клинического эффекта;
- приём ривастигмина в капсулах сопровождался высоким риском развития побочных эффектов терапии, обусловленным фармакокинетическими особенностями препарата (колебаниями высоких доз препарата в крови) — гастроинтестинальные явления — тошнота, рвота.

Создание пластыря Экселон, (трансдермальной терапевтической системы с ривастигмином, ТТС) позволило решить эти проблемы, что очень важно

для проведения эффективного лечения пожилых и стариков.

Кроме низкого молекулярного веса, ривастигмин имеет ещё одно преимущество — для достижения терапевтического эффекта требуются небольшие его дозы, что в свою очередь позволяет сделать ТТС тонкой и небольшого размера [129].

ТТС с ривастигином представляет собой матриксную систему, состоящую из 4 слоёв (рис. 1).



Рис. 1. Матриксная система ТТС ривастигина

Окрашенный верхний слой изготовлен из нетоксичного, водонепроницаемого материала. Этот слой предотвращает испарение лекарственного препарата, удерживает влагу в коже, увлажняет кожные покровы вокруг зоны наложения пластины ТТС и улучшает пенетрацию препарата вглубь лежащие слои кожи. Кроме того, он удерживает в себе щелочные примеси из акрилового слоя (2-ого слоя ТТС), чем стабилизирует состояние лекарственной субстанции [130]. Следующий слой — акриловый — содержит в своём составе непосредственно лекарственное вещество, антиоксидант (витамин Е), который увеличивает срок годности пластыря, но через кожу не проникает, и смесь акриловых полимеров, которые обеспечивают механические свойства пластины и величину высвобождения ривастигина из неё. Под акриловым слоем находится силиконовый матрикс, который обеспечивает не только оптимальную адгезию ТТС к коже, но и атравматичное удаление её после окончания аппликационного периода. Силиконовый матрикс до момента использования закрывает защитная плёнка, которая удаляется перед наклеиванием, и предназначена для предотвращения высвобождения ривастигина из пластины ТТС до момента использования у больного.

Современные технологии производства ТТС позволили сделать пластину с ривастигином тонкой и небольшого размера. Целевая суточная доза 9,5 мг/24 часа содержится в пластине диаметром 3,5 см и площадью поверхности $\approx 10 \text{ см}^2$ [131].

В исследовании, в которое был включен 51 пациент с БА, было продемонстрировано, что средняя доза ривастигина, попавшего в системный кровоток за 24 часа аппликации, составляет примерно 50% от всей дозы препарата в пластине. Исходя из экспериментальных данных следует, что начинать лечение необходимо с использования пластины, содержащей 9 мг ривастигина — из неё за 24 часа высвобождается около 4,6 мг препарата (51% от всей дозы), пластырь с целевой (поддерживающей) дозой содержит 18 мг ривастигина — и обеспечивает попадание в системный кровоток 9,5 мг препарата в течение суток.

Абсорбция оставшейся после 24-часовой экспозиции части ривастигина из пластины происходит очень медленно, поэтому одновременное наклеивание следующей пластины препарата без удаления первой не приведёт к возникновению токсических эффектов [132].

Оценка фармакокинетических параметров ривастигина, высвобождающегося из ТТС, сделанная в упомянутом выше исследовании, позволила прийти к следующим выводам: пластина, содержащая 9 мг препарата и высвобождающая при наклеивании 4,6 мг ривастигина в течение 24 часов, обеспечивает биодоступность сходную с применением ривастигина в капсулах в дозе 6 мг/сут (площадь под фармакокинетической кривой AUC_{24} составляет 64 и 60 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ соответственно). При назначении ТТС, содержащей 18 мг препарата и высвобождающей в 9,5 мг ривастигина в течение суток, биодоступность её сходна с таковой при применении 12 мг/сут ривастигина в капсулах (площадь под фармакокинетической кривой AUC_{24} составляет 166 и 207 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ соответственно). Однако при использовании ТТС в обоих случаях отмечалась статистически достоверно меньшее значение C_{max} , также статически значимо удлинялось время достижения максимальной концентрации (T_{max}) по сравнению с применением капсул: 6 мг/сут (C_{max} 3,3 и 6,8 $\text{нг}/\text{мл}$; T_{max} 8,2 и 1,2 часа) и 12 мг/сут (C_{max} 8,7 и 21,6 $\text{нг}/\text{мл}$; T_{max} 8,1 и 1,4 часа) соответственно (рис. 2).

Ривастигмин в организме достаточно быстро превращается в неактивный метаболит, практически не взаимодействует с системой цитохрома P450. Однако небольшое количество ривастигина все-таки может быть инактивировано в желудочно-кишечном тракте путем взаимодействия с периферическими холинэстеразами. Попадающий в системный кровоток ривастигмин из ТТС минует этот путь, вследствие чего повышается биодоступность препарата, и, следовательно, доза, достигающая головного мозга, будет выше. Поэтому эффективность дозы, высвобождаемой из пластины ТТС (9,5 мг/24 часа) сопоставима с эффективностью приёма 12 мг/сут в капсулах [133].

Таким образом, установленные фармакокинетические свойства ТТС с ривастигином позволяют заключить, что её применение обеспечит сходную

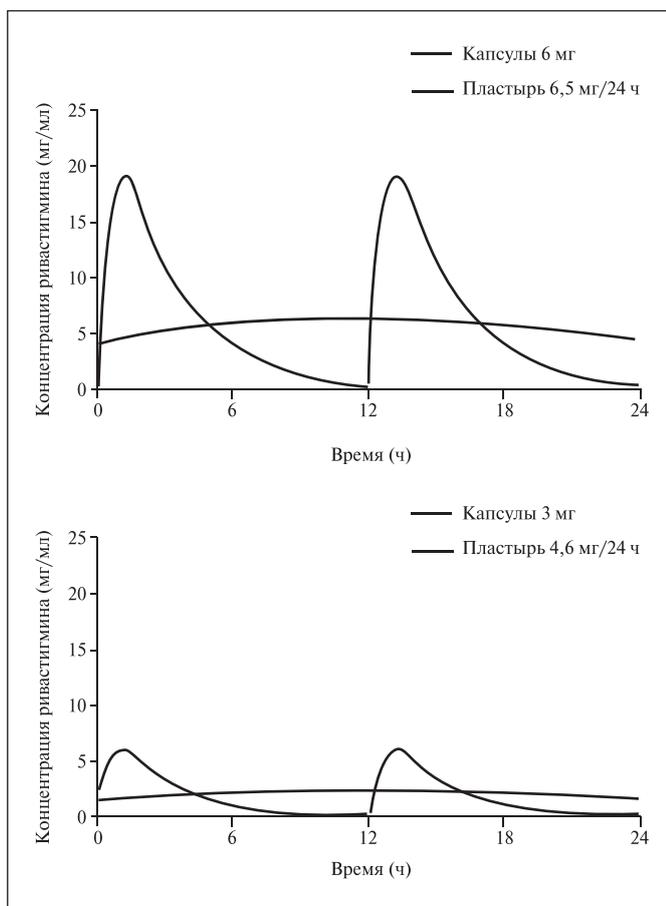


Рис. 2. Равновесная концентрация ривастигмина в плазме у пациентов с БА после аппликации 9,5 мг/24 часа пластыря в сравнении с 12 мг/сут в капсулах, или 4,6 мг/24 часа пластыря против 6 мг/сут в капсулах

эффективность по сравнению с перорально назначаемым ривастигмином, но при этом значительно улучшит переносимость лечения.

Дальнейшее изучение фармакокинетических параметров ТТС показало, что они чрезвычайно

зависят от места аппликации пластины на теле. Исследование, проведенное на 40 здоровых добровольцах (мужчинах и женщинах от 40 до 80 лет) и посвященное изучению фармакокинетики ривастигмина (пластина 9,5 мг/24 часа) при наклеивании на различные участки тела, показало, что лучшая биодоступность и наибольшая C_{max} обеспечиваются при аппликации пластины ТТС на грудь, верхнюю часть спины и плечо. Необходимо отметить, что единственным типом побочных реакций со стороны кожи, выявленным в данном исследовании, была эритема.

Соответственно, результаты вышеупомянутого исследования позволяют определить оптимальный режим использования ТТС с ривастигмином. Для аппликации пластины оптимальными зонами является кожа верхней части спины, плеча или груди, лишенная волосяного покрова [134]. С целью еще большего снижения риска раздражения кожи, место наклеивания пластины должно ежедневно меняться (например, один день на левую половину грудной клетки, другой день на правую), при этом повторное наклеивание на одно и то же место рекомендуется производить не ранее чем через 14 дней.

Сравнительные фармакокинетические данные ингибиторов ХЭ представлены в табл. 7.

Сравнение эффективности, переносимости и безопасности основных ингибиторов холинэстеразы. Исследования с использованием плазмы крови или эритроцитов в качестве источника холинэстеразы дали неоднозначные результаты из-за различия изоформ и активности ферментов. Более ценную информацию дают исследования, в которых изучается торможение активности ферментов ЦНС. Кроме того, исследования с участием пациентов с БА более информативны, чем с участием добровольцев, из-за изменения относительной активности изоформ ферментов при прогрессировании заболевания. Например, ривастигмин слабо влияет на уровень БХЭ в СМЖ здоровых добровольцев [64], но оказывает выраженное влияние на этот фермент у

Таблица 7

Сравнительные фармакокинетические эффекты галантамина, ривастигмина и донепезила [111]

Фармакокинетика	Ингибиторы холинэстеразы		
	Галантамин	Донепезил	Ривастигмин
Тип ингибирования АХЭ	Обратимое, конкурентоспособное	Обратимое, смешанное ингибирование	Псевдо-необратимое
Селективность	АХЭ	АХЭ	АХЭ+БХЭ
Период полужизни (T1/2)	6 часов	70 часов	1-2 часа
Дозирование	Два раза в день	Один раз в день	Капсулы — два раза в день ТТС формы — 1 раз в день
Связывание с белками плазмы	Минимальное	Высокое (95%)	Низкое (45%)
Взаимодействие с цитохромом P450	Да	Да	Минимальное
Потенциальное взаимодействие с другими препаратами	Умеренное	Да	Низкое
Выделение	Моча	Моча/фекалии	Моча

больных БА [37, 79]. В мозге больных БА повышается активность G1-изоформ АХЭ и БХЭ по сравнению с G4-изоформой, и это изменение может существенно влиять на активность ингибиторов, обладающих преимущественным сродством к той или иной изоформе фермента. Поэтому только измерение уровня ферментов в СМЖ больных БА может дать надежную информацию об активности ИХЭ.

Однако сравнение эффектов разных препаратов затрудняется тем, что донепезил и галантамин являются короткодействующими ингибиторами АХЭ, а ривастигмин — длительно действующий (псевдо-необратимый) ингибитор двойного действия. *Amici S. с соавт.* [19] и *Davidsson P. с соавт.* [38] показали, что при длительном применении обратимых ингибиторов уровень АХЭ в СМЖ возрастает, возможно, из-за повышающей регуляции экспрессии гена АХЭ. Наоборот, при применении длительно действующего (псевдо-необратимого) ингибитора ривастигмина уровень АХЭ в СМЖ снижается. Эти различия затрудняют сравнение эффектов обратимых и псевдо-необратимых ингибиторов *in vivo*.

Донепезил подавляет активность АХЭ в мозге крыс и человека, но также снижает активность АХЭ в нервно-мышечном синапсе крысы [63], что свидетельствует об отсутствии селективности действия препарата на мозг. Галантамин значительно (в 10 раз) менее активно тормозит активность АХЭ в мозге человека, чем в крови [106], что указывает на преимущественное родство препарата к ферментам периферических тканей. Единственным ИХЭ, который действует преимущественно на ферменты мозга, является ривастигмин.

Однократный приём ривастигмина в дозе 3 мг снижал активность АХЭ в эритроцитах здоровых добровольцев на 6%, активность БХЭ в плазме крови — на 10% и активность АХЭ и БХЭ в СМЖ на 38,9 и 9,7%, соответственно [64]. Степень торможения активности БХЭ у больных АД значительно выше.

Однократный приём донепезила приводит к снижению уровня АХЭ в плазме крови здоровых добровольцев на 35%; авторы предположили, что экстраполяция этой величины на ферменты ЦНС даст 100% подавление активности последних [92]. Однако, эти исследователи, по-видимому, переоценили активность донепезила, так как *Kuhl D.E. с соавт.* [65] при помощи РЕТ обнаружили снижение активности ферментов в мозге больных БА лишь на 27% при приеме донепезила в дозе 5-10 мг.

Однократное внутривенное введение галантамина в дозе 10 мг приводит к снижению активности АХЭ в эритроцитах здоровых добровольцев на 65%, при этом никакого снижения уровня БХЭ не наблюдалось [107]. Данных об эффектах однократного перорального приёма галантамина не опубликовано, хотя в этом случае активность должна быть меньше из-за

меньшей биодоступности препарата при пероральном применении по сравнению с внутривенным.

Назначение ИХЭ пациентам происходит в два этапа: этап наращивания дозы до достижения клинически эффективной, и этап длительного поддерживающего лечения на достигнутой максимально эффективной дозе. Оба этапа лечения сопровождаются определёнными побочными эффектами. Однако эти препараты различаются по фармакологическим свойствам, что оказывает влияние на спектр их побочных эффектов [3, 61].

Фаза наращивания дозы и поддерживающая фаза лечения ИХЭ сопровождаются разными типами побочных эффектов, поэтому фазы лечения для каждого из препаратов будут рассмотрены отдельно.

Фаза наращивания дозы

Эта фаза характеризуется возникновением острых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Данные симптомы характерны для всех ИХЭ. Высокая частота острых холинергических побочных эффектов в эту фазу связана с быстрым и интенсивным наращиванием дозы. Чаще всего наблюдаются тошнота (26–48% пациентов) и рвота (16–27%), возможны также головокружение, диарея, снижение аппетита и похудание. Все эти побочные эффекты гораздо менее выражены в поддерживающую фазу лечения или при более медленном титровании дозы.

Желудочно-кишечные симптомы усиливаются пропорционально степени ингибирования ХЭ и возрастания уровня АХ в мозге, а также скорости, с которой происходят эти изменения, т.е. пропорционально скорости наращивания дозы. Частота желудочно-кишечных побочных эффектов выше также при более легком течении болезни, при низкой массе тела, у женщин. Медленное наращивание дозы и приём препаратов во время (или сразу после) еды способствует уменьшению частоты этих эффектов.

Во время поддерживающей фазы лечения частота желудочно-кишечных симптомов минимальна и близка к таковой при приеме плацебо. Более медленное наращивание дозы способствует уменьшению желудочно-кишечных побочных эффектов. Так, при более длительном наращивании дозы ривастигмина в исследовании *Vellas B. и соавт.* (1998 г.) [109] частота развития тошноты и рвоты уменьшилась на 16 и 7%, соответственно. Увеличение продолжительности фазы наращивания дозы до 4 мес. в исследовании *Shua-Haim J.R. и соавт.* (2001 г.) [101] позволило уменьшить частоту тошноты и рвоты до 3,8%. Аналогичные наблюдения получены и в других исследованиях ривастигмина.

Плавное и продолжительное высвобождение препарата из ТТС уменьшает разброс концентраций ривастигмина в плазме крови, что снижает частоту

ту развития и уменьшает выраженность побочных эффектов.

В рандомизированном, двойном слепом исследовании IDEAL (Investigation of transDermal Exelon in Alzheimer's disease) в течение 24 недель изучалась эффективность и безопасность применения ТТС с ривастигнином по сравнению с его пероральным приемом и плацебо у 1195 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести. Применение пластины с ривастигнином (9,5 мг/24 часа) сопровождалось в 3 раза меньшей частотой развития тошноты и рвоты по сравнению с приемом 12 мг/сут ривастигина в капсулах (7,2 и 23,1%; 6,2 и 17%, соответственно). При сравнении профиля безопасности ТТС с ривастигнином и плацебо было установлено, что частота неблагоприятных побочных реакций в сравниваемых подгруппах статистически достоверно не различалась [135].

В ходе исследования IDEAL было установлено, что пластины ТТС обладают отличной адгезией к коже, большинство из них (96%) оставались полностью приклеенными или отделялись от кожи только по краю в конце 24-часового периода аппликации. Этот результат был достигнут даже несмотря на то, что пациентам было позволено мыться в душе с наклеенным пластырем, кроме того, указанное исследование проводилось в целом ряде стран с теплым климатом и можно было ожидать повышенного потоотделения у участников исследования.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что использование современной матричной технологии позволяет минимизировать риск развития раздражения кожи. В ходе исследования IDEAL пациенты на каждом визите прицельно опрашивались на предмет возникновения кожных реакций. Чтобы максимально снизить риск их возникновения, как это указано в инструкции к препарату, места наклеивания пластины ТТС менялись каждый день. У большинства пациентов (90%) при наклеивании пластины с целевой дозой 9,5 мг/24 часа либо вообще не возникали кожные реакции, либо их выраженность не превышала умеренную.

Поддерживающая доза

Фаза поддерживающей терапии ИХЭ сопровождается неврологическими, мышечными, сердечно-легочными и другими побочными эффектами. В отличие от острых холинергических эффектов спектр и частота побочных эффектов в этой же фазе различается в зависимости от фармакологических свойств отдельных препаратов.

Симптомы со стороны ЦНС. Частые побочные эффекты со стороны ЦНС отмечены при применении донепезила как в клинических исследованиях, так и в врачебной практике. При лечении донепезилом сообщалось о таких проявлениях, как возбуж-

дение, агрессия, буйное поведение, тревожность [28, 40]. Не ясно, вызваны ли эти отклонения собственно донепезилом или они являются следствием прогрессирования заболевания, которое донепезил не может предотвратить ввиду слабой эффективности в отношении поведенческих расстройств [95]. *Wengel S. и соавт.* (1998 г.) [114] отмечали исчезновение возбуждения и тревожности после отмены донепезила. Сообщалось также о судорогах, головокружениях, случаях ступора и тремора при приеме донепезила, а также о психиатрических проявлениях, включая нарушения ориентации, делирий, бред, шизофренические реакции и анорексию [33]. В настоящее время в клинической практике донепезил рекомендуют с осторожностью назначать больным с деменцией, характеризующейся наличием возбуждения [40].

Побочные эффекты со стороны ЦНС часто наблюдаются и при лечении галантамином. В многочисленных исследованиях было показано, что галантамин помогает при наличии поведенческих расстройств у пациентов с БА, у больных с сосудистой деменцией снижает выраженность тревожности и апатии. Однако, при этих болезнях галантамин вызывает достоверное ухудшение аберрантного моторного поведения [43]. Кроме того, длительное наблюдение за пациентами с легкой и умеренной БА, принимающими галантамин, выявило развитие таких побочных эффектов, как возбуждение, депрессия и спутанность сознания у 27, 16 и 11% пациентов, соответственно [88].

В то же время, при применении ривастигина побочные эффекты со стороны ЦНС относительно редки. Во многих исследованиях доказано его положительное влияние на возбуждение, апатию, агрессию, тревожность, галлюцинации при разных вариантах БА, паркинсонической деменции, деменции с тельцами Леви (ДТЛ). О случаях ухудшения нейропсихиатрических симптомов в этих исследованиях не сообщалось [61, 95]. При длительном (продолжительностью до 2 лет) приеме ривастигина количество побочных эффектов со стороны ЦНС было незначительным [46, 54, 57, 97].

Экстрапирамидные симптомы. Экстрапирамидные симптомы наблюдаются как при БА, так и при паркинсонической деменции, при ДТЛ. Выраженные экстрапирамидные симптомы отмечаются в поддерживающую фазу лечения донепезилом. Сообщалось о развитии экстрапирамидных симптомов при лечении комбинацией донепезила с рисперидоном и тиапридом [20, 73]. В связи с этим донепезил рекомендуется с осторожностью назначать пациентам с симптомами паркинсонизма [29]. В клинических исследованиях галантамина тремор отмечался у 5% больных БА [89], что значительно меньше, чем при лечении донепезилом [96]. Опубликованных данных о применении галантамина у пациентов с симптомами паркинсонизма или паркинсонической демен-

цией нет. Ривастигмин редко вызывает экстрапиримидные симптомы. В ряде исследований показано, что ривастигмин хорошо переносился пациентами с болезнью Паркинсона или паркинсонической деменцией, у которых имелись галлюцинации или допаминергический психоз [90]. Есть единичные сообщения о возникновении тремора или саливации [52].

Влияние на сон. Нарушения сна — типичная проблема при деменциях разного происхождения. В клинических исследованиях и врачебной практике отмечено неблагоприятное влияние донепезила на сон. Показано, что донепезил уменьшает продолжительность REM-фазы сна. Пациенты при лечении донепезилом жалуются на бессонницу в 2–3 раза чаще, чем при приеме плацебо [31, 93, 94]. О ночных кошмарах сообщали 7,1% больных, получавших донепезил, по сравнению с 1,8% больных, получавших ривастигмин [117]. Есть также данные о более частом приеме снотворных средств пациентами с БА, получающими донепезил [104]. В связи с перечисленным донепезил следует с осторожностью назначать больным с сопутствующими расстройствами сна [40].

Галантамин также оказывает влияние на сон, уменьшая продолжительность REM-фазы и медленно-волнового сна. Однако, в 3-месячном исследовании *Rockwood K. и соавт.* [91] у 386 пациентов с БА не было получено доказательств улучшения или ухудшения сна под влиянием галантамина. В двойных слепых исследованиях отрицательного влияния препарата на сон выявлено не было. При этом в двухлетнем открытом наблюдении *Raskind M. и соавт.* [88] бессонницу отмечали 15% больных с БА, получавших галантамин.

Ривастигмин слабо влияет на сон у больных деменцией. Показано, что ривастигмин не влияет на продолжительность REM-фазы и увеличивает REM-плотность, т.е. он слабо влияет на функции ствола мозга [42]. В клинических исследованиях неоднократно показано, что ривастигмин не ухудшает сон, а при паркинсонической деменции достоверно улучшает его [61, 90].

Мышечные судороги (кramпи) и слабость. Применение донепезила связано с возникновением мышечных судорог. По данным клинических исследований, при приеме этого препарата судороги отмечаются приблизительно в 6–10 раз чаще, чем при приеме плацебо [94]. Ривастигмин реже вызывает мышечные судороги или слабость по сравнению с другими ИХЭ [24]. Более того, описан случай, когда смена терапии с донепезила на ривастигмин привела к исчезновению судорог, вызванных донепезилом [30].

Недержание мочи. приём донепезила вызывает такой побочный эффект, как недержание мочи [60]. В двойном слепом исследовании донепезила в дозе 10 мг в сутки этот эффект встречался у 8% пациентов по сравнению с 4% пациентов, получавших плацебо

[86]. При приеме галантамина и ривастигмина этот эффект наблюдается редко.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты. Отсутствие влияния ИХЭ на сердечно-сосудистую систему особенно важно для пожилых лиц, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые и другие хронические заболевания. Наблюдения за пациентами указывают, что применение донепезила и галантамина может сопровождаться рядом нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Неясно, вызваны ли они приемом препаратов или действием других сопутствующих факторов. При приеме донепезила отмечались аритмии, брадикардия, блокады сердца, инфаркты миокарда, отеки и синкопальные состояния [32, 33, 55]. Среди пациентов, принимавших галантамин, в некоторых случаях отмечались брадикардия и синкопальные состояния (2–3% пациентов по сравнению с 1% получавших плацебо) [89, 105, 116].

Терапия ривастигмином не сопровождается нежелательными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы. Мета-анализ 4 плацебо-контролируемых исследований ривастигмина при БА не выявил каких-либо изменений частоты сердечных сокращений, ритма, артериального давления, частоты дыхания или ЭКГ [84]. Лечение ривастигмином также не сопровождалось увеличением смертности и изменениями лабораторных показателей [66].

Передозировка. Брадикардия, респираторный дистресс-синдром, мышечные судороги (кramпи) и недержание мочи — симптомы передозировки ИХЭ [100]. Как указывалось ранее, ривастигмин редко вызывает данные побочные эффекты, поэтому при его передозировке риск остановки дыхания и сердечно-сосудистых осложнений гораздо меньше, чем при передозировке донепезила и галантамина. Однако, применение доз, превышающих указанные в инструкции, не рекомендуется для всех ИХЭ.

Лекарственные взаимодействия. Ривастигмин можно назначать пациентам, принимающим одновременно препараты по поводу сопутствующих заболеваний. Наблюдения за 1696 пациентами с БА, получавшими ривастигмин, не выявили лекарственного взаимодействия между ривастигмином и 22 классами других препаратов, в том числе с группой нестероидных противовоспалительных препаратов, α -адреноблокаторами, сердечными гликозидами, диуретиками, нитратами, антибиотиками, анальгетиками, бензодиазепинами [58]. Донепезил и галантамин взаимодействуют с препаратами, являющимися ингибиторами или индукторами CYP 2D6 и CYP 3A4 [24, 67]. Индукторы этих цитохромов (такие, как фенитоин, карбамазепин и рифампицин) могут увеличить скорость выведения их из организма, а ингибиторы (пароксетин, эритромицин, хинидин и кетоконазол) подавляют их метаболизм. В клинической практике отмечены также взаимодействия донепезила с анти-

депрессантами, сердечно-сосудистыми средствами, антацидами и антибиотиками.

Применение у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Ривастигмин можно безопасно принимать больным с почечными, печеночными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом может уменьшиться потребность в медикаментах, корригирующих психические симптомы [95]. Клиренс ривастигмина уменьшается при умеренной печеночной и почечной недостаточности, и увеличивается при тяжелой почечной недостаточности. В клинической практике, как правило, снижения дозы ривастигмина в таких ситуациях не требуется. Однако, препарат противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности. Ривастигмин хорошо переносится пожилыми больными с сосудистой патологией. В одном из исследований [44] у больных с БА и другими формами деменции было продемонстрировано снижение потребности в антидепрессантах, антипсихотиках и анксиолитиках на фоне 6-месячного лечения ривастигмином на 69–76%.

Дозу галантамина необходимо снижать при болезнях печени, почек, некоторых заболеваниях сердца. Он противопоказан при тяжелой почечной недостаточности, а также при тяжелой печеночной недостаточности [3, 61]. В табл. 8 перечислены факторы, влияющие на переносимость ИХЭ.

Резюме. Таким образом, существующие ИХЭ различаются по активности и пространственной селективности. Действие таких препаратов, ривастигмин, эффективнее ослаблять симптоматику и замедлять прогрессирование заболевания [23, 51, 56]. Донепезил и галантамин не обладают селективностью по отношению к тканям мозга. Поэтому можно предположить, что ривастигмин может иметь более высокую эффективность по сравнению с другими имеющимися ИХЭ, хотя это предположение требует клинического доказательства.

Важное достоинство ривастигмина — отсутствие развития толерантности к его действию с течением времени. Фармакологические особенности ривастигмина таковы, что позволяют безопасно принимать его одновременно с другими лекарственными средствами и при сопутствующих заболеваниях: он имеет короткий период полувыведения, низкую степень связи с белком, не кумулирует (в отличие от донепезила) и не метаболизируется цитохромами системы Р-450 (в отличие от донепезила и галантамина) [3, 61].

Ривастигмин является препаратом выбора первой линии терапии деменции. Низкая частота развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий в фазе поддерживающей терапии в сочетании с простой схемой дозирования, длительным подавлением активности ферментов-мишеней и возможностью влияния на течение заболевания [46] дают ривастигмину потенциальные преимущества перед другими препаратами группы.

Антагонисты NMDA-рецепторов

Из этой группы препаратов только мемантин был зарегистрирован как препарат для лечения умеренной и тяжелой деменции. Он оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему, являясь неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов; оказывает патогенетическое действие на дегенеративные процессы в центральной и периферической нервной системе; регулирует ионный транспорт (блокирует кальциевые каналы); оказывает нейропротективное действие; нормализует мембранный потенциал; улучшает процесс передачи нервного импульса.

Режим дозирования устанавливается индивидуально. Начинать лечение рекомендуется с назначения минимально эффективных доз. Взрослым при

Таблица 8

Факторы, влияющие на переносимость ингибиторов холинэстеразы [61]

Факторы, улучшающие переносимость	Факторы, ухудшающие переносимость
Медленное повышение дозы препарата	Быстрое повышение дозы препарата
Назначение вместе или сразу после обильной еды	Большое увеличение дозы
Высокая степень холинергического дефицита (более тяжелая степень БА или деменция, сопровождающаяся явным холинергическим дефицитом)	Низкая степень холинергического дефицита (здоровые добровольцы, пациенты с мягкими когнитивными нарушениями, сосудистая деменция)
Мужской пол	Женский пол
Высокая масса тела	Низкая масса тела
Предшествующая холинэстеразная терапия	Отсутствие предшествующей холинэстеразной терапии
Хроническая дофаминергическая терапия	Отсутствие десенсибилизации или блокады дофаминовых рецепторов в области гипоталамуса
Одновременное применение антипсихотических препаратов	Нет данных
Сопутствующее применение центральных противорвотных препаратов	Нет данных
Сопутствующее применение индукторов лекарственного метаболизма (карбамазепин и другие)	Сопутствующее применение ингибиторов лекарственного метаболизма (пароксетин и другие)

синдроме деменции назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут. В течение 3-й недели — в дозе 15-20 мг/сут. При необходимости далее еженедельное повышение дозы на 10 мг до достижения суточной дозы 30 мг [120].

По последним опубликованным данным о клинических исследованиях мемантина, препарат эффективен у 73% пациентов умеренной и тяжелой формой сосудистой деменции или деменции альцгеймеровского типа [118]. Мемантин не проявляет нейротоксических эффектов, свойственных неспецифическим антагонистам NMDA-рецепторов, а также побочных эффектов, свойственных холиномиметическим средствам и разрешен к применению в ряде европейских стран и России. Вместе с тем необходимо отметить, неясность перспектив мемантина, поскольку основной биомеханизм его действия является фенциклидиновый сайт NMDA-канального комплекса, взаимодействие с которым определяет побочные психотомиметические эффекты [1].

Семь рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах показали, что мемантин — достаточно эффективен для лечения БА и других видов деменции [22].

Другие препараты для лечения деменции

Холина альфосцерат. Был проведен Кохрейновский обзор 14 исследований, посвященных применению холина альфосцерата в лечении пациентов с БА. По итогам обзора получены данные об умеренном положительном влиянии препарата на память и поведение пациентов [48].

Гинго-Билоба. В ряде исследований *in vitro* и на животных были описаны механизмы действия препарата (влияние на процесс образования свободных радикалов, стабилизация клеточных мембран, нормализация церебрального метаболизма, нейромодулирующий эффект и другие) [98]. Однако, три крупных рандомизированных клинических исследования, в том числе и двойные слепые плацебо-контролируемые, не показали достоверных результатов для лечения деменции [62, 68, 108]. По результатам Кохрейновского обзора, изучавшего эффективность и безопасность при различных формах деменции, установлено, что Гинго-Билоба является безопасным лекарством по сравнению с плацебо. Однако данные по клинической эффективности в сравнении с плацебо противоречивы и недостаточны, в связи с чем препарат пока не может быть рекомендован для лечения пациентов с деменцией [26].

Ноотропы. В 2001 г. проводился Кохрейновский обзор по изучению эффективности пирацетама у пациентов с БА, сосудистой, смешанной, неклассифицируемыми деменциями и когнитивными нару-

шениями [49]. По итогам обзора не было получено доказательных данных эффективности пирацетама в лечении деменции.

Ницерголин. Кохрейновский обзор по изучению эффективности и безопасности ницерголина у больных с различными формами деменции, включая БА [47], сделанным по всем рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым опубликованным и неопубликованным клиническим исследованиям пациентов с когнитивными нарушениями выявил лишь незначительное положительное влияние препарата на когнитивные функции, однако, его применение сочеталось с увеличением риска развития нежелательных явлений.

Селегилин. Проводился Кохрейновский обзор по изучению эффективности и безопасности селегилина у пациентов с различными формами деменции [25]. Для этого были отобраны 17 рандомизированных, двойных слепых, контролируемых клинических исследования пациентов с когнитивными нарушениями, принимавшими селегилин более чем один день по сравнению с плацебо. Несмотря на наличие потенциальных нейропротективных свойств селегилина, не было получено никаких доказательств его эффективности у больных с БА.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕМЕНЦИИ

Объём рынка. В настоящее время все современные и эффективные препараты, применяющиеся в РФ для лечения деменции, поставляются из-за рубежа. Согласно данным аналитической компании RMCB о продажах медикаментов за 2008 г. было продано препаратов для лечения деменции на общую сумму около 19 млн. долларов США (474'719'759 руб.). Лидерами продаж являются мемантина гидрохлорид и галантамин (табл. 9) [121]. В розничной продаже реализовано на 1'421'247\$ США, в госпитальном секторе на 2'079'880\$ США, возмещено государством на 5'523'185\$ США (только за галантамин — Реминил) [121].

При расчете количества пролеченных в РФ в 2008 году мы получили цифру около 17,4 тыс. человек при условии 100% комплаентности пациентов (табл. 10). Таким образом, из 1 млн. больных с деменцией, лечение получило всего около 1,6%.

Анализировать продажи других неспецифических препаратов, применяющихся в комплексном лечении деменции, особенно её начальных стадий (глиатин, Гинго-Билоба, церебролизин, ноотропы, другие метаболические препараты), или осложнений деменции — психозов, галлюцинаций, психомоторного возбуждения, депрессии невозможно в силу того, что нельзя выделить «долю» деменции в общей массе назначений этих препаратов.

Стоимость терапии деменции препаратами с доказанной эффективностью. Рассчитаем стоимость этапа

Таблица 9

Продажи в ценах производителей (\$ США), 2004-2008 гг. [121]

МНН	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Мемантина гидрохлорид	598 833	1 639 925	3 014 707	6 059 132	10 384 700
Галантамин	96 661	1 644 926	8 659 398	6 894 979	7 699 792
Ривастигмин	176 084	219 587	332 900	462 207	934 448
Донепезил	0	11 061	34 680	26 909	5 372
ИТОГО	871 598	3 515 499	12 041 685	13 443 227	19 024 312

Таблица 10

Количество проданных упаковок, 2008 год [121]

Препараты	Число проданных упаковок
Галантамин	89 575
Мемантина гидрохлорид	107 071
Ривастигмин	10 330
Донепезил	37
Всего	209 195

подбора дозы и стоимость лечения постоянной дозой для галантамина, ривастигмина, мемантина гидрохлорида и донепезила с учетом стоимости препаратов в аптечной сети (средневзвешенные цены рассчитаны исходя из сведений базы <http://www.medlux.ru> на 18.02.2009 г., г. Москва) (табл. 11).

Галантамин. Согласно инструкции по применению галантамина, его следует назначать 2 раза в сут, желателно во время утреннего и вечернего приема пищи. Начальная доза составляет 8 мг/сут (по 4 мг 2 раза/сут), её следует принимать в течение 4-х недель. Поддерживающая доза составляет 16 мг/сут (по 8 мг 2 раза/сут), её также следует принимать не менее 4-х недель. Вопрос о повышении поддерживающей дозы до максимально рекомендуемой 24 мг/сут (по 12 мг 2 раза/сут) следует решать после всесторонней оценки клинической ситуации, в частности, достигнутого эффекта и переносимости.

Соответственно, этап подбора дозы от минимальной 8 мг в сутки до максимальной терапевтической 24 мг в сутки продлится 12 недель (увеличение дозы один раз в 4 недели) и будет стоить 16'262 руб.

Если предположить, что пациент продолжает приём галантамина в подобранной дозе 24 мг в сутки, то:

- 1-ый год терапии будет стоить: 3'316 + 4'515 + 8'131 + 49'140 = 65'402 руб.
- 2-ой год терапии будет стоить 63'882 руб.
- Два года лечения будут стоить **129'284 руб.** (табл. 12).

Ривастигмин. Далее рассчитаем стоимость лечения пластырем Экселон (ТТС с ривастигмином, табл. 13). Лечение ТТС с ривастигмином следует начинать со стартовой дозы 4,6 мг/24 ч, применяемой однократно. После 4 недель, при хорошей переносимости, дозу следует увеличить до целевой (поддерживающей) — 9,5 мг/24 ч, которая используется для продолжительного лечения.

- То есть, 1-й год терапии будет стоить: 4'800 + 52'800 = **57'600 руб.**
- 2-ой год терапии будет стоить **57'600 руб.**
- Два года лечения будут стоить **115'200 руб.**

Мемантин. Затем рассчитаем стоимость терапии мемантина гидрохлоридом (табл. 14). Согласно инструкции к препарату, при деменции его назначают в течение 1-й недели терапии в дозе до 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе до 10 мг/сут, в течение 3-й недели — по 15-20 мг/сут. При необходимости возможно дальнейшее еженедельное повышение дозы на 10 мг до достижения суточной дозы 30 мг.

Соответственно, этап подбора дозы займет 6 недель и потребует 3 упаковки по 30 таблеток (6'564 руб.). Если предположить, что пациент продолжает приём мемантина в подобранной дозе 30 мг в сутки,

Таблица 11

Стоимость препаратов, применяющихся для лечения деменции

МНН, торговое название (производитель)	Форма выпуска	Стоимость упаковки (руб.)	Среднесуточная терапевтическая доза (мг)
Галантамин, Реминил (Янссен-Силаг)	4 мг №14	904	8
	8 мг №56	4 515	16
	12 мг №56	4 914	24
Донепезил, Арисепт (Пфайзер)	10 мг №28	3 500	10
Мемантин, Акатинол Мемантин (Мерц)	10 мг №30	2 188	30
	10 мг №90	5 384	30
Ривастигмин, Экселон (Новартис)	пластырь 18 мг/10 см ² №30	4 800 *	9,5 (соответствует 12)
	пластырь 9 мг/5 см ² №30	4 800 *	4,6 (соответствует 6)

Примечание. * — цены предоставлены компанией Новартис с учётом средней розничной наценки — 30%.

Таблица 12

Стоимость терапии галантамином

Доза в сутки	1-ый год терапии								2-ой год терапии	
	4 недели		4 недели		4 недели		40 недель		52 недели	
	Кол-во пр-та	Руб.	Кол-во пр-та	Руб.	Кол-во пр-та	Руб.	Кол-во пр-та	Руб.	Кол-во пр-та	Руб.
8 мг	4 уп. по 4 мг №14	3 616	—	—	—	—	—	—	—	—
16 мг	—	—	1 уп. по 8 мг №56	4 515	—	—	—	—	—	—
24 мг	—	—	—	—	1 уп. по 8 мг №56 и 4 уп. по 4 мг №14	8 131	10 уп. по 12 мг №56	49 140	13 уп. по 12 мг №56	63 882

Таблица 13

Стоимость терапии ривастигмином ТТС

Доза в сут.	1-ый год терапии			
	4 недели		48 недель	
	Кол-во пр-та	Руб.	Кол-во пр-та	Руб.
4,6 мг	1 уп. пластыря 9 мг/5 см2 №30	4 800	—	—
9,5 мг	—	—	11 уп. по 3 мг №28	52 800

то в оставшиеся от первого года терапии 46 недель, исходя из стоимости среднесуточной дозы в 180 руб., получим:

- 1-ый год терапии будет стоить: $6\ 564 + 59\ 224 = 65\ 788$ руб.
- 2-ой год терапии будет стоить **66\ 796 руб.**
- Два года лечения будут стоить **132\ 584 руб.**

Донепезил. Затем рассчитаем стоимость терапии донепезилом (табл. 15). Согласно инструкции к препарату, его назначают в начальной дозе 5 мг 1 раз/сут. Прием в начальной дозе продолжают в течение не менее 4-6 недель, чтобы достичь равновесных кон-

центраций донепезила и определить ранний клинический эффект терапии. Через 4 недели дозу следует увеличить до 10 мг/сут, что является максимальной рекомендуемой суточной дозой. Соответственно, этап подбора дозы займет 4 недели и потребует 0,5 упаковки по 10 мг №28. Через четыре недели дозу увеличивают до 10 мг.

- 1-ый год терапии будет стоить **43 750 руб.**
- 2-ой год терапии будет стоить **45 500 руб.**
- Два года лечения будут стоить **89 250 руб.**

Таким образом, при оценке стоимости этапа подбора дозы сравниваемых препаратов (СМА-анализ), видно, что стоимость 2-х лет терапии будет ниже у донепезила — 89\ 250 руб. и ТТС с ривастигмином — 115\ 200 руб. Наибольшие затраты будут при применении галантамина — 129\ 284 руб. и мемантина — 132\ 584 руб.

Стоимость медицинских услуг для впервые диагностированных больных. Согласно имеющимся стандартам оказания медицинской помощи, при постановке диагноза деменции необходимы следующие обязательные лабораторно-инструментальные обследования и консультации (табл. 16) [10].

Таблица 14

Стоимость терапии мемантина гидрохлоридом

Суточная доза	1-ый год терапии							2-ой год терапии			
	1-я неделя, табл.	2-я неделя, табл.	3-я неделя, табл.	4-я неделя, табл.	5-я неделя, табл.	6-я неделя, табл.	46 недель		52 недели		
							Кол-во пр-та	Руб.	Кол-во пр-та	Руб.	
5 мг	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
10 мг	—	7	—	—	—	—	—	—	—	—	
15 мг	—	—	11	—	—	—	—	—	—	—	
20 мг	—	—	—	14	—	—	—	—	—	—	
25 мг	—	—	—	—	18	—	—	—	—	—	
30 мг	—	—	—	—	—	28	11 уп. по 10 мг №90	59 224	12 уп. по 10 мг №90 и 1 уп. по 10 мг №30	66 796	

Таблица 15

Стоимость терапии донепезилом

Доза мг в сут.	1 год терапии					2 год терапии
	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя	48 недель	52 недели
5 мг	437,5 р.	437,5 р.	437,5 р.	437,5 р.	—	—
10 мг	—	—	—	—	42 000 р.	45 500 р.

При подтверждении диагноза пациенту будет назначено лечение. Этап подбора дозы для пациентов, которым будет назначен галантамин, потребует 4 консультации врача-специалиста (невролога или психиатра), этап подбора дозы для ТТС с ривастигином потребует 2 консультаций врача-специалиста, этап подбора дозы для мемантина гидрохлорида — 7 консультаций специалиста, для донепезила — четыре. Помимо этого, в течение 2-х лет лечения потребу-

ется ежемесячная консультация врача-специалиста для выписки рецептов и контроля за состоянием пациента (табл. 17).

В денежном выражении это составит за два года терапии для галантамина и донепезила составит 16`200 рублей; мемантина гидрохлорида — 17`400 рублей, для ТТС с ривастигином — 15`000 руб. (табл. 18). Эти цифры, крайне усредненные, и не учитывают возможность возникновения побочных эффектов,

Таблица 16

Методы лабораторной, инструментальной диагностики и консультаций специалистов для больного с диагнозом деменция [10]

Методы диагностики	Кратность процедуры	Стоимость одной процедуры, руб.	Стоимость всех процедур, руб.
Обязательные методы лабораторной диагностики			
Забор крови из пальца	4	30	120
Забор крови из вены	4	50	200
Общий анализ крови	2	300	600
Определение глюкозы крови	1	100	100
Общий белок	2	50	100
Бета-липопротеиды	2	150	300
АлАТ	1	50	50
АсАТ	1	50	50
Комплекс серологических реакций на сифилис	1	260	260
Анализ крови на ВИЧ (антитела к ВИЧ)	1	100	100
Анализ крови на HBS антиген (антитела к HBS)	1	100	100
Общий анализ мочи	2	250	500
Обязательные методы инструментальной диагностики			
ЭКГ (в 12-ти отведениях)	1	400	400
ЭЭГ с компьютерной обработкой	1	1600	1600
Рентгенография черепа (Rg-графия черепа обзорная, аксиальная, тангенциальная, Rg-граф. турецкого седла в 2-х проекциях)	1	550	550
Дополнительные методы инструментальной диагностики			
ЭхоЭГ (+ в М-режиме)	1	700	700
Электромиография игольчатая стандартная (исследование 1 нерва и 1 мышцы)	1	1500	1500
Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы (дуплексное сканирование + транскраниальная доплерография)	1	1200	1200
МРТ головного мозга	1	4000	4000
Консультации специалистов			
Консультация психиатра	1	600	600
Консультация окулиста	1	600	600
Консультация врача-физиотерапевта	1	400	400
Консультация невропатолога	1	600	600
ВСЕГО			14 630

Таблица 17

Стоимость консультаций при назначении различных препаратов

Препарат	1-й год терапии			2-ой год терапии		
	Число конс.	Стоимость консультаций специалистов		Число конс.	Стоимость консультаций специалистов	
		1 конс., руб.	Все конс., руб.		1 конс., руб.	Все конс., руб.
Галантамин	15	600	9 000	12	600	7 200
ТТС с ривастигнином	13	600	7 800	12	600	7 200
Мемантин	17	600	10 200	12	600	7 200
Донепезил	15	600	9 000	12	600	7 200

Таблица 18

Стоимость консультаций за два года

Препарат	За два года, руб.
Галантамин	16 200
ТТС с ривастигнином	15 000
Мемантин	17 400
Донепезил	16 200

для купирования которых потребуются дополнительные консультации врачей, а, возможно, и дополнительные назначения.

Затраты на больного с установленным диагнозом БА.

Пациент, которому уже поставлен диагноз болезни Альцгеймера с учетом диагностических критериев, может наблюдаться у врача-специалиста для оценки эффективности и достаточности подобранной дозы, для коррекции возможных побочных эффектов. Согласно имеющимся правилам выписки рецептов, пациент будет осматриваться врачом амбулаторно один раз в месяц (для выписки препаратов). Пациент может также наблюдаться у невролога или психиатра по месту жительства. Стоимость посещений врача в поликлинике за 2 года лечения представлена в табл. 19. Стоимость врачебных консультаций за 2 года терапии с учетом стоимости обследования представлена в табл. 19.

Госпитализации. Госпитализация при болезни Альцгеймера — дорогостоящее мероприятие, которое иногда даёт только отрицательный эффект (ускоряет прогрессирование болезни). При любой смене окружающей обстановки, ухаживающего персонала, изменениях в медикаментозном лечении течение болезни, как правило, утяжеляется. Госпитализация показана для подбора терапии, которую опасно про-

водить амбулаторно, в отсутствие тщательного врачебного наблюдения за больным, а также при спутанности сознания, психотических проявлениях и анти-социальном поведении. По мере нарастания тяжести деменции, при неспособности себя обслуживать или необходимости в постоянном уходе, может потребоваться госпитализация в специализированное медицинское учреждение на короткий или длительный промежуток времени в зависимости от состояния пациента.

Подсчитать затраты на госпитализацию больных БА в настоящий момент невозможно, ввиду отсутствия отечественных фармакоэпидемиологических исследований: неизвестно количество и длительность госпитализаций на препаратах сравнения.

Прямые затраты. Рассчитаем прямые затраты на лекарственную терапию, обследования и консультации специалистов для пациентов с БА при назначении им сравниваемых препаратов в течение двух лет (табл. 20).

Мы получили, усредненную сумму, которая отражает стоимость 2-х летней терапии БА (без учета госпитализации и разницы в эффективности и переносимости лечения). Видно, что основную разницу в прямых затратах обеспечивает различная стоимость лекарственной терапии.

Таким образом, СМА-анализ показал, что пластырь Экселон (ТТС с ривастигнином) имеет клинико-экономическую эффективность, сопоставимую с донепезилом. Мемантин гидрохлорида является наиболее затратным при лечении деменции.

Непрямые затраты. Осуществлять уход за пациентами, страдающими болезнью Альцгеймера, подчас бывает очень сложно. В домашних условиях уход за такими больными, как правило, ложится на родс-

Таблица 19

Стоимость обследований и консультаций за 2 года терапии

Препарат	Стоимость обследования для постановки диагноза, руб.	Консультации врача за 2 года, руб.	Всего за 2 года, руб.
Галантамин	14 630	16 200	30 830
ТТС с ривастигнином	14 630	15 000	29 630
Мемантин г/хл	14 630	17 400	32 030
Донепезил	14 630	16 200	30 830

Таблица 20

Прямые медицинские затраты на пациента с БА в течение 2-х лет

Препарат	Стоимость терапии, руб.	Стоимость обследований и консультаций, руб.	Всего, тыс. руб.
Донепезил	89 250	30 830	120 080
ТТС с ривастигмином	99 072	29 630	128 702
Галантамин	129 284	30 830	160 114
Мемантина г/хл	132 584	32 030	164 614

твенников, которые подвергаются сильнейшему эмоциональному стрессу, постоянно наблюдая за тем, как деградирует близкий и любимый ими человек. Неподготовленность и беспомощность родственников в ситуации хронического стресса не только не помогут больному, но и самым негативным образом могут сказаться на состоянии их собственного здоровья. Медицинским сёстрам и врачам необходимо обеспечить психологическую поддержку тем, кто осуществляет уход за больными дома, научить их специальным приёмам, которые могут помочь справиться с проблемами. Таким образом, перед медицинским персоналом ставятся важные задачи по обучению и консультированию родственников больного, обеспечению им эффективной психологической поддержки.

Больной может забыть процедуру одевания, не видеть необходимости в смене одежды. Иногда в присутствии людей больные появляются одетыми неподобающим образом. Страдающие деменцией нередко забывают есть, могут не помнить, как пользоваться вилок или ложкой, утратить способность готовить пищу. На поздних стадиях заболевания больного нужно кормить. Могут появиться и физические проблемы — отсутствие способности нормально жевать и глотать пищу. Всё это может стать серьёзной проблемой, если человек живет один. Плохая координация движений приводит к повышенной опасности травматизма, например ожогов и порезов при приготовлении пищи.

Непрямые затраты общества, связанные с проблемой деменции на оставшихся дома на попечении родственников пациентов с БА подсчитать практически невозможно ввиду отсутствия данных о том как часто и в каком количестве родственники больных берут больничные листы, пропускают работу или работают со сниженной производительностью труда. Однако, учитывая то, что около 40% пациентов имеют умеренную и тяжёлую степень тяжести заболевания, а ВВП в России (2007 г.) в расчёте на душу населения и на одного занятого в производстве в 2007 году составляла 232 тыс. рублей, то очевидно, что эти затраты несопоставимо превышают прямые затраты на лечение и измеряются в десятках миллиардов рублей — более 40 млрд. руб.

Косвенные затраты. Необходимость оценки бремени, которое несёт семья психически больного,

признавалась давно. Под бременем понимается субъективное эмоциональное восприятие родственником психических расстройств у члена семьи, а также объективные тяготы, сопряженные с болезнью. Результаты исследований в этой области свидетельствуют о том, что большинство близких родственников больных деменцией испытывают бремя, связанное с недееспособностью члена семьи — финансовые и эмоционально-психологические тяготы, заботы по уходу за больным, принятие ответственности за его жизнь, постоянная тревога за его состояние, утрата перспективы служебного роста, лишение отдыха. Последние исследования свидетельствуют о том, что качество жизни пациента и качество жизни его родственников (опекунов) неразрывно связаны. Поэтому замедление прогрессирования деменции, поддержание способности к самообслуживанию пациента с БА положительно сказываются на его близком окружении.

Вместе с тем, невозможно достоверно оценить денежное выражение косвенных затрат при деменции. Необходимо только подчеркнуть, что эмоциональное состояние родственников пациентов с деменцией (постоянный стресс, недосыпание, хроническая усталость, ощущение безысходности) крайне отрицательно сказывается на состоянии здоровья и производительности труда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера является наиболее частой причиной деменции. Данное заболевание в нашей стране курируют врачи двух специальностей: психиатры и неврологи. При этом у психиатров наблюдаются в основном лица с нарушениями поведения в стадии умеренной и тяжёлой деменции, а у неврологов — пациенты с лёгкой деменцией и мягкими когнитивными нарушениями, у которых заболевание потенциально может развиваться в деменцию.

В статистический отчёт Министерства здравоохранения и социального развития РФ деменция может попадать как психическое, так и неврологическое заболевание, что затрудняет точный учёт данных о количестве больных и не отражает действительную заболеваемость на территории РФ. По данным российского эпидемиологического исследования с экстраполяцией на половозрастную численность насе-

ления, в 2006 г. в РФ проживало 1,061 млн. больных с деменцией, из них 60% с мягкой стадией заболевания. Большинство больных — это женщины (80%); около 85% больных находится в возрасте 70-89 лет. Распространенность деменции оценивалась в 0,75% от всего населения. Предполагается, что эта цифра будет неуклонно расти, в связи с общей тенденцией к постарению населения и к 2020 году в РФ будет жить с 1,354 млн. человек с БА (1% населения).

Соответственно росту заболеваемости — прогнозируется рост затрат на лечение деменции. По данным мировой статистики на сегодняшний день в развитых странах затраты составляют 300 млрд. долларов. Россия только вступает на путь борьбы с этим заболеванием. На 2008 год в ценах производителей было продано препаратов для лечения деменции на общую сумму около 19 млн. долларов США. При расчете количества пролеченных пациентов получена цифра менее 17,4 тыс. человек, таким образом, лечение получило всего 1,6% пациентов. Тем не менее, с ростом информированности врачей и населения России о сути заболевания, с повышением внимания общества к пожилому человеку в ближайшем будущем болезнь Альцгеймера потребует очень серьезных затрат из ресурсов здравоохранения.

Болезнь Альцгеймера является тяжёлым социально-экономическим бременем как для самого больного, так и для ухаживающих за ним лиц, членов семьи и общества в целом.

- Болезнь Альцгеймера является одной из ведущих причин инвалидности в высокоразвитых странах.
- Уход за человеком, страдающим болезнью Альцгеймера, истощает здоровье самих ухаживающих лиц, увеличивает их собственную потребность в медицинской помощи за счёт усталости, стресса, снижения иммунитета. Ухудшение состояния здоровья ухаживающих лиц влияет на возможность правильного ухода за больным и сказывается на качестве медикаментозного лечения за счёт нарушения схем терапии.
- Болезнь Альцгеймера существенно сказывается на доходах семьи за счёт значительных затрат на уход за пациентом, ограничения возможностей для трудоустройства ухаживающих лиц, а также за счёт неисчислимых часов неоплачиваемой работы.

Таким образом, болезнь Альцгеймера является экономическим бременем как для пациентов и их опекунов, так для системы здравоохранения и общества в целом.

Затраты на лечение БА возрастают по мере прогрессирования заболевания. Вслед за необходимостью помощи по дому, возникает необходимость в оказании помощи в обслуживании больных, а затем

— необходимость в квалифицированном сестринском уходе и услугах сиделки.

Помещение пациента в стационар — основная статья расходов, связанная с лечением деменции. По сравнению с данной статьёй затраты, связанные со стоимостью препаратов не велики и значительно меньше, чем затраты на другие медицинские ресурсы.

В основном БА начинается в пожилом возрасте у лиц старше 60 лет. Точно установить время её начала довольно сложно, так как заболевание начинается незаметно, и ни сами больные, ни их близкие не могут правильно обозначить дату. Тем не менее, период жизни, который проживает пациент после установления диагноза БА составляет в среднем 7-10 лет. В этой связи представляется необходимым выявлять заболевание и начинать его лечение на ранней стадии, с тем, чтобы сохранить социальный статус пациента и поддержать самостоятельное функционирование на возможно высоком уровне как можно дольше.

Для лечения деменции в РФ широко применяются препараты, эффективность которых доказана в многоцентровых исследованиях. К ним относятся: ингибиторы холинэстеразы ривастигмин (торговое название Экселон, производитель Новартис Фарма, Швейцария) и галантамин (торговое название Реминил, производитель Янссен-Силаг, Бельгия), а также представитель класса антагонистов NMDA-рецепторов — мемантин (торговое название Акатинол мемантин, производитель Мерц, Германия).

До настоящего времени полностью реализовать потенциал препаратов для лечения деменции было затруднительно из-за проблем, связанных со сложностью схем титрации и недостаточно эффективным (субоптимальным) дозированием. Вследствие этого отмечалась низкая приверженность назначенному курсу терапии как со стороны пациентов, так и со стороны врачей. Так, по данным открытого наблюдательного исследования, ривастигмин обеспечивает долговременную эффективность в течение более чем 5 лет. При этом до последнего времени его потенциал полностью не использовался, поскольку приверженность к терапии старыми пероральными формами быстро снижается: в США средний период применения препарата по некоторым данным составляет 120–135 дней [136]. По данным *Harada ASM et al.* (2006 г.) повышение приверженности терапии позволило бы значительно снизить расходы в сфере здравоохранения в течение первого года после начала терапии [137].

Новый подход к лечению БА с использованием ТТС с ривастигмином (пластырь Экселон), обладает весомыми преимуществами перед пероральным приёмом медикаментов за счёт следующих возможностей:

- оптимизация дозирования (в два этапа);

- кожный путь использования с однократной частотой в сутки (гарантирует приверженность больного и опекуна к лечению);
- минимальный риск развития побочных эффектов;
- предпочтение опекунами (более 70%).

Все перечисленное стимулирует возможность лечения в течение длительного времени и достижение максимальной эффективности от употребления целевой дозы.

Кроме того, необходимо принять в расчет особую ценовую политику компании Новартис Фарма в отношении стоимости препарата Экселон, которая состоит в объявлении единой цены на все дозировки. Данная мера обеспечивает возможность не ограничивать выбор адекватной схемы терапии соображениями экономии средств.

Назначение ИХЭ, длительное и непрерывное следование предписанной схеме лечения позволяют отложить необходимость стационарного ухода за больными (и связанные с этим расходы) на продолжительный период.

Пластырь Экселон на сегодняшний день является единственным ИХЭ с доказанной в контролируемых многоцентровых клинических исследованиях эффективностью при деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, при быстром прогрессировании БА, при раннем начале БА, при деменции с тельцами Леви.

Минимальный риск лекарственных взаимодействий, свойственный препарату, позволяет назначать его пожилым пациентам с высокой медикаментозной нагрузкой при сопутствующей патологии.

Цена пластыря Экселон на 20% ниже стоимости Экселона в капсулах. При оценке стоимости этапа подбора дозы и двух лет терапии, установлено, что пластырь Экселон (ТТС) имеет клинико-экономи-

ческую эффективность, сопоставимую с донепезилом (Арисепт) — 128'702 руб. и 120'080 руб., соответственно, за 2 года лечения. В то же время, такие препараты, как Акатинол (мемантин гидрохлорид) и Реминил (галантамин) являются наиболее затратным при лечении деменции — 160'114 руб. и 164'614 руб., соответственно, за 2 года терапии.

Применение пластыря является удобным методом лечения больных, по мнению опекунов. Присутствие пластыря на коже больного является признаком соблюдения режима лечения. Кроме того, препарат хорошо переносится и способствует достижению оптимальной дозы.

Пластырь Экселон является наиболее предпочтительным и экономически целесообразным препаратом первой линии для лечения деменции. Доказанная эффективность препарата, хорошая переносимость и удобство использования, позволяют пациентам, получающим лечение препаратом, самостоятельно справляться со своими повседневными потребностями в течение продолжительного периода их болезни.

ВЫВОДЫ

1. Экселон ТТС обладает необходимыми клинико-экономическими характеристиками для включения в государственные программы лечения деменции. Он превосходит по показателю минимизации затрат Реминил (галантамин) и Акатинол (мемантина гидрохлорид), включенные в программу государственного возмещения.
2. Суммируя экономичность с определенными клиническими позитивными преимуществами Экселона ТТС, можно сделать вывод о необходимости предпочтения Экселона ТТС для фармакотерапии болезни Альцгеймера.

Литература

1. Бачурин С.О. Медико-химические подходы к направленному поиску препаратов для лечения и предупреждения болезни Альцгеймера. // Вопросы медицинской химии, 2001, №2. Эл. версия доступна на www.medi.ru/pbmc/8810201.htm
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера: некоторые клинические и терапевтические аспекты. Consilium Medicum 2004; Т6 (№8):
3. Елагин Е.И. Переносимость и безопасность ингибиторов холинэстеразы в лечении деменции. Consilium Medicum 2005; Т7 (№2)
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: Гэотар-Мед, 2003.
5. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: The 2008 Revision, <http://esa.un.org/unprp>, Sunday, May 03, 2009.
6. Здравоохранение в России: Стат.сб./ Госкомстат России. М., 2001. — 356 с
7. Калын Я.Б. Клиника инициальных проявлений и особенности последующего течения сенильной деменции//Дис. ...канд. мед. наук. М., 1990; 220
8. Калын Я.Б., Браун А.Л. Деменция альцгеймеровского типа: эпидемиология и факторы риска // Психиатрия и психофармакотерапия 2001; 2
9. Кориунов А.М., Преображенская И.С. Неврол. журн. 1998; 3 (1): 40–6
10. Прейскурант на оказание медицинских услуг ММА им. Сеченова, г. Москвы, 2009 г.
11. Российский статистический ежегодник, 2004.
12. Российский статистический ежегодник. 2006: Стат.сб/Росстат. — М., 2006. — 806 с.
13. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2006 года. Статистический бюллетень. Росстат. — М., 2006
14. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2005 года. Статистический бюллетень. Росстат. — М., 2005
15. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2004 года. Статистический бюллетень. Росстат. — М., 2004
16. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Невролог. журн. 1997; 4: 4–9
17. Adler G., Brassens S. Short-term rivastigmine treatment reduces EEG slow-wave power in Alzheimer patients. Neuropsychobiology. 2001; 43 (4): 273-276
18. Aguglia E., Onor M.L., Saina M., Maso E. An open-label, comparative study of rivastigmine, donepezil and galantamine in a real-world setting // Curr Med Res Opin. 2004;20 (11): 1747-1752
19. Amici S., Lanari A., Romani R., Antognelli C., Gallai V., et al. Cerebrospinal fluid acetylcholinesterase activity after long-term treatment with donepezil and rivastigmine. Mechanisms of Ageing and Development. 2001; 122 (16): 2057-2062
20. Arai M. Parkinsonism onset in a patient concurrently using tiapride and donepezil. Internal Medicine. 2000; 39 (10): 863
21. Arendt T., Bruckner M.K., Lange M., Bigl V. Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development—a study of molecular forms. Neurochemistry International. 1992; 21: 381–396
22. Areosa S.A., Sherriff F. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (1): CD003154. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003154
23. Ballard C.G. Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. European Neurology. 2002; 47: 64–70
24. Barner E.L., Gray S.L. Donepezil use in Alzheimer disease. Annals of Pharmacotherapy. 1998; 32 (1): 70-77.
25. Birks J., Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003; (1): CD000442
26. Birks J., Grimley Evans J., Iakovidou V., Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Systematic Review. 2000; (4): CD001191
27. Birks J.S., Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (3): CD001190
28. Bouman W.P., Pinner G. Violent behavior-associated with donepezil. American Journal of Psychiatry. 1998; 155 (11): 1626-1627.
29. Bourke D., Druckenbrod R.W. Possible association between donepezil and worsening Parkinson's disease. Annals of Pharmacotherapy. 1998; 32 (5): 610-611
30. Bullock R., Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. Current Medical Research and Opinion. 2002; 18 (5): 258-264
31. Burns A., Rossor M., Hecker J., Gauthier S., Petit H., et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease — results from a multinational trial. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 1999; 10 (3): 237-244
32. Calvo-Romero J.M., Ramos-Salado J.L. Symptomatic sinus bradycardia associated with donepezil. Revista de Neurologia. 1999; 28 (11): 1070-1072
33. Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program. Donepezil: suspected adverse reactions. Canadian Medical Association Journal 1998; 159:81
34. Coelho F., Birks J. Physostigmine for Alzheimer's disease // Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; (2): CD001499.
35. Cummings J.L., Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. Neurology. 1996; 47 (4): 876-883.
36. Cummings J.L. In: Alzheimer's Disease. Treatment and Long-Term Management. Ed. by J.L.Cummings, B.L.Miller. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 1990; P. 3–19.
37. Cutler N.R., Polinsky R.J., Sramek J.J., Enz A., Jhee S.S., et al. Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. Acta Neurologica Scandinavica. 1998; 97 (4): 244-250
38. Davidsson P., Blennow K., Andreasen N., Eriksson B., Minthon L., et al. Differential increase in cerebrospinal fluid—acetylcholinesterase after treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. Neuroscience Letter.2001; 300: 157–160
39. Davies P., Maloney A.J. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. Lancet.1976; 2: 1403
40. Dunn N.R., Pearce G.L., Shakir S.A. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. Journal of Psychopharmacology 2000; 14 (4): 406-408
41. Enz A., Amstutz R., Boddeke H., Gmelin G., Malanowski J. Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. Progress in Brain Research. 1993; 98: 431-438
42. Enz A., Boddeke H., Gray J., Spiegel R. Pharmacologic and clinicopharmacologic properties of SDZ ENA 713, a centrally selective acetylcholinesterase inhibitor. Annals of the N-Y Academy of Sciences. 1991; 640: 272-275
43. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S., Bullock R., Lilienfeld S., et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. Lancet. 2002; 359 (9314): 1283-1290
44. Etemad B. Behavioral and cognitive benefits of rivastigmine in nursing home patients with Alzheimer's Disease and related dementias: a 26-week follow-up. Internal Psychogeriatrics 2001; 13 (Suppl 2): 241
45. Evans D.A., Funkenstein H.H., Albert M.S., et al. Prevalence of Alzheimer's Disease in a community population of older person Higher than previously reported // JAMA, 1989; 262: 2551-2556
46. Farlow M.R. Do cholinesterase inhibitors slow progression of Alzheimer's disease? International Journal of Clinical Practice 2002; Suppl (127): 37-44
47. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; (4): CD003159
48. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database of Systematic Review. 2005 18; (2): CD000269
49. Flicker L., Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Review. 2000; (2): CD001011. Update in: Cochrane Database of Systematic Review. 2001; (2): CD001011
50. Fraser M., Snyder E.H. Jr. The economic benefits of delaying progression in Alzheimer's Disease using cholinesterase inhibitors. Clinical Geriatrics. 2000; 8 (2): 1-12
51. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: from the calabar bean to Alzheimer therapy. In: Giacobini E., Ed. Cholinesterases and cholinesterase inhibitors. London: Martin Dunitz Ltd, 2000: 181-226
52. Giladi N., Shabtai H., Gurevich T., Benbunan B., Anca M., Korczyn A.D. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. Acta Neurologica Scandinavica. 2003; 108 (5): 368-373
53. Glennie J., for the Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Review: Tacrine has limited efficacy for Alzheimer disease». ACP J Club 1997;128:46. Перевод представлен на <http://www.mediasphera.aha.ru/mjpm/98/5/r5-98-5.htm>
54. Grace J., Daniel S., Stevens T., Shankar K.K., Walker Z., et al. Long-Term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies: an open-label trial. International Psychogeriatrics. 2001; 13 (2): 199-205

55. Greenberg S.M., Tennis M.K., Brown L.B., Gomez-Isla T., Hayden D.L., et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Archives of Neurology*. 2000; 57 (1): 94-99
56. Greig N.H., Utsuki T., Yu Q., Zhu X., Holloway H.W., et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase [review]. *Current Medical Research and Opinion*. 2001; 17: 159-165
57. Grossberg G., Irwin P., Sallin A., Mesenbrink P., Spiegel R. Rivastigmine in Alzheimer disease: efficacy over two years. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004; 12 (4): 420-431. Erratum in: *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004; 12 (6): 679
58. Grossberg G., Irwin P., Spiegel R., et al. Rivastigmine in Alzheimer's Disease: efficacy over 2 years compared with historical controls. Poster presented at the International Psychogeriatric Association, Nice, France, 9-14 September, 2001
59. Guillozet A., Smiley J.F., Mash D.C., Mesulam M.M. Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques. *Annals of Neurology*. 1997; 42: 909-918
60. Hashimoto M., Imamura T., Tanimukai S., Kazui H., Mori E. Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil. *Lancet*. 2000; 356 (9229): 568
61. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. // *International Journal of Clinical Pharmacology* 2002; Suppl. 127: 45-63.
62. Kanowski S., Herrmann W.M., Stephan K., et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract Egb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56
63. Kasa P., Papp H., Kasa P. Jr, Torok I. Donepezil dose-dependently inhibits acetylcholinesterase activity in various areas and in the presynaptic cholinergic and the postsynaptic cholinergic enzyme-positive structures in the human and rat brain. *Neuroscience*. 2000; 101 (1): 89-100
64. Kennedy J.S., Polinsky R.J., Johnson B., Loosen P., Enz A., et al. Preferential cerebrospinal fluid acetylcholinesterase inhibition by rivastigmine in humans. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1999; 19 (6): 513-521
65. Kuhl D.E., Minoshima S., Frey K.A., Foster N.L., Kilbourn M.R., et al. Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Annals of Neurology*. 2000; 48 (3): 391-395
66. Kumar V., Anand R., Messina J., Hartman R., Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *European Journal of Neurology*. 2000; 7 (2): 159-169
67. Lane R.M. Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *International Clinical Psychopharmacology*. 1996; 11 (Suppl 5): 31-61. Review. Erratum in: *International Clinical Psychopharmacology* 1997; 12 (2): 126
68. Le Bars P.L., Kieser M., Itil K.Z. A 26 week analysis of a doubleblind, placebo-controlled trial of the Ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 2000; 11: 230-237
69. Lehmann D.J., Johnston C., Smith A.D. Synergy between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset confirmed Alzheimer's disease // *Hum Mol Genet*. 1997; 6 (11): 1933-1936
70. Lehmann D.J., Nagy Z., Litchfield S., Borja M.C., Smith A.D. Association of butyrylcholinesterase K variant with cholinesterase-positive neuritic plaques in the temporal cortex in late-onset Alzheimer's disease. *Human Genetics*. 2000; 106 (4): 447-452
71. Li B., Stribley J.A., Ticu A., Xie W., Schopfer L.M., et al. Abundant tissue butyrylcholinesterase and its possible function in the acetylcholinesterase knockout mouse // *Journal of Neurochemistry*. 2000; 75 (3): 1320-1331
72. Lovestone S., Gauthier S. *Management of Dementia*. London: Martin Dunitz, 2001.
73. Magnuson T.M., Keller B.K., Burke W.J. Extrapyramidal side effects in a patient treated with risperidone plus donepezil. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155 (10): 1458-1459.
74. Malouf R., Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (1): CD004395.
75. Maurer I., Zierz S., Moller H.J., Jerusalem F. Cytochrome c oxidase in Alzheimer's disease // *Neurology*. 1995; 45 (7): 1423.
76. McRae T., Orazem J. A large-scale, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's Disease: side-effects and concomitant medication use. *Internal Journal of Neuropharmacology* 1999; 2 (Suppl 1): 176
77. Mesulam M., Guillozet A., Shaw P., Quinn B. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiology of Disease*. 2002; 9:88-93
78. Nordberg A., Svensson A.L. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Safety*. 1998; 19 (6): 465-480. Review. Erratum in: *Drug Safety* 1999; 20 (2): 146
79. Nordberg A., Darreh-Shori T., Svensson A., Guan Z. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in CSF of mild AD patients following 12 months of rivastigmine treatment. *Journal of neurological sciences* 2001; 187 (suppl 1): P0144
80. Nordberg A., Stefanova E., Almkvist O., et al. Improved cortical glucose metabolism in Alzheimer's Disease patients treated with rivastigmine for 1 year. *Journal of Neurology Science* 2001; 187 (Suppl 1): P0142
81. Olin J., Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD001747. Review. Update in: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; (3): CD001747.
82. Perry E.K., Perry R.H., Blessed G., Tomlinson B.E. Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1978; 4: 273-277
83. Poirier J. Evidence that the clinical effects of cholinesterase inhibitors are related to potency and targeting of action [review]. *International Journal of Clinical Practice*. 2002; Suppl. 127: 6-19
84. Potkin S.G., Messina J., Graham S. Safety of rivastigmine in Alzheimer's Disease: pooled results from phase III studies. Poster presented at the World Alzheimer Congress, Washington, USA, July 9-13, 2000
85. Prasad K.N., Cole W.C., Hovland A.R., Prasad K.C., Nahreini P., et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease: analysis of biologic rationale. *Current Opinion in Neurology*. 1999; 12 (6): 761-770.
86. Pratt R. results of clinical studies with donepezil in vascular dementia. Presented at the 2nd International Congress on Vascular Dementia, Salzburg, Austria, January 24-27, 2002
87. Qizilbash N., Birks J., Lopez-Arrieta J., Lewington S., Szeto S. Tacrine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Systematic Review*. 2000; (2): CD000202. Update in: *Cochrane Database Systematic Review*. 2000; (3): CD000202.
88. Raskind M., Truyn L. Galantamine has longterm cognitive benefits in Alzheimer's Disease — an analysis of responder rates at 36 months. Poster presented at the 7th International symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Geneva, Switzerland, 3-6 April 2002
89. Raskind M.A., Peskind E.R., Wessel T., Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 2000; 54 (12): 2261-2268.
90. Reading P.J., Luce A.K., McKeith I.G. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Movement Disorders*. 2001; 16 (6): 1171-1174
91. Rockwood K., Kershaw P, on behalf of the Galanthamine International-2 Study Group. Galanthamine's clinical benefits are not offset by sleep disturbance: a 3-month placebo-controlled study in patients with Alzheimer's Disease. Poster presented at the World Alzheimer Congress, Washington, USA, July 9-13, 2000
92. Rogers S.L., Cooper N.M., Sukovaty R., Pederson J.E., Lee J.N., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following multiple oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 46 Suppl 1: 7-12
93. Rogers S.L., Doody R.S., Mohs R.C., Friedhoff L.T. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Archives of Internal Medicine*. 1998; 158 (9): 1021-1031
94. Rogers S.L., Farlow M.R., Doody R.S., Mohs R., Friedhoff L.T. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*. 1998; 50 (1): 136-145
95. Rosler M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *International Journal of Clinical Practice*. 2002; Suppl (127): 20-36
96. Rosler M., Anand R., Cicin-Sain A., et al. Safety and efficacy of rivastigmine in patients with Alzheimer's Disease: results of an international, 26-weeks, multicenter, randomised, placebo-controlled trial // *BMJ* 1999; 318: 633-638
97. Rosler M., Retz W., Retz-Junginger P., Denner H.J. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*. 1998; 11 (4): 211-216

98. Schmitt B., Bernhardt T., Moeller H.-J., Heuser I., Frolich L. Combination therapy in Alzheimer's Disease. *CNS Drugs* 2004; 18 (13): 827-844
99. Schneider L.S., Dagerman K.S., Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *JAMA*. 2005; 294 (15): 1934-1943
100. Shepherd G., Klein-Schwartz W., Edwards R. Donepezil overdose: a tenfold dosing error. *Annals of Pharmacotherapy*. 1999; 33 (7-8): 812-815
101. Shua-Haim J.R., Smith J.M., Amin S. Safety and tolerability of slow titration of rivastigmine in the treatment of patients with Alzheimer's Disease: an overall analysis of two prospective studies. Poster presented at the American Geriatrics Society Annual Scientific Meeting: Chicago, Illinois, 9-13 May 2001; Abstract P202
102. Siek G.C., Katz L.S., Fishman E.B., Korosi T.S., Marquis J.K. Molecular forms of acetylcholinesterase in subcortical areas of normal and Alzheimer disease brain. *Biological Psychiatry*. 1990; 27 (6): 573-580
103. Staff R.T., Gemmell H.G., Shanks M.F., Murray A.D., Venneri A. Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving Donepezil therapy. *Nuclear Medicine Communications*. 2000; 21 (1): 37-41
104. Stahl S., Markowitz J., Guterman E. Aricept (donepezil) is associated with increased hypnotic use among Alzheimer's Disease patients living in the community. Poster presented in the International Psychogeriatric Association Meeting, Nice, France, 9-14 September, 2001
105. Tariot P.N., Solomon P.R., Morris J.C., Kershaw P., Lilienfeld S., Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2269-76
106. Thomsen T., Kaden B., Fischer J.P., Bickel U., Barz H., et al. Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and erythrocytes by galanthamine, physostigmine and tacrine. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. 1991; 29 (8): 487-492
107. Thomsen T., Kewitz H. Selective inhibition of human acetylcholinesterase by galanthamine *in vitro* and *in vivo*. *Life Science*. 1990; 46 (21): 1553-1558
108. van Dongen M.C., van Rossum E., Kessels A.G., et al. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *Journal of American Geriatric Society* 2000; 48: 1183-1194
109. Vellas B., Inglis F., Potkin S., et al. Interim results from an international clinical trials with rivastigmine evaluating a 2-week titration rate in mild to severe Alzheimer's Disease patients. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* 1998; 1: 140-144
110. Venneri A., Shanks M.F., Staj R.T., et al. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's Disease. *Neuroreport* 2—2; 13: 83-96
111. Voisin T., Reynish E., Portet F., Feldman H., Vellas B. What are the treatment options for patient with severe Alzheimer's Disease? *CNS Drugs* 2004; 18 (9): 575-583
112. Wallin A., Gottfries C.G., Karlsson I., Svennerholm L. Decreased myelin lipids in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1989; 80 (4): 319-323.
113. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition: clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 1999; 12 (4): 307 —323
114. Wengel S.P., Roccaforte W.H., Burke W.J., Bayer B.L., McNeilly D.P., et al. Behavioral complications associated with donepezil. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155 (11): 1632-1623.
115. Wiebusch H., Poirier J., Sevigny P., Schappert K. Further evidence for a synergistic association between APOE epsilon4 and BCHE-K in confirmed Alzheimer's disease // *Hum Genet* 1999; 104: 158-163
116. Wilcock G.K., Lilienfeld S., Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group*. *BMJ*. 2000; 321 (7274): 1445-1449. Erratum in: *BMJ* 2001; 322 (7283): 405.
117. Wilkinson D.G., Passmore P., Smith R. et al. Comparison of the tolerability, ease of use and efficacy of donepezil and Exelon in Alzheimer's Disease patients: a 12-weeks multinational study. Presented at the 53rd Annual Meeting of the ФФТБ Philadelphia, 5-12 May 2001
118. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1999; 14 (2): 135-146
119. www.medlux.ru, апрель 2009 г.
120. www.merz.ru/acatinol.php
121. www.rmbc.ru, 2009 г.
122. Xie W., Stribley J.A., Chatonnet A., Wilder P.J., Rizzino A., et al. Postnatal developmental delay and supersensitivity to organophosphate in gene-targeted mice lacking acetylcholinesterase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000; 293 (3): 896-902
123. Olin J., Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD001747. Review. Update in: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; (3):CD001747.
124. Wimo A., Winblad B., Aguero-Torres H., Von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2003;17 (2): 63-67
125. Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population based cohort. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology* 2000; 54 (11 suppl 5): 10-15
126. Wimo A., Winblad B., Jonsson L. An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005. *Alheimers Dement.* 2007; 3: 81-91
127. Machado J.C., Caramelli P. Treatment of dementia: anything new? *Curr. Opin. Psychiatry* 2006; 19 (6): 575-580
128. Imbimbo B.P. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001; 15 (5): 375-390
129. Schneider L.S., Anand R., Farlow M.R. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychopharmacol.* 1998; 1 (suppl. 1): 26-34
130. Petersen T.A. Transdermal drug formulations and process development. *Pharm. Technol.* 2003; (Suppl): 18-21
131. Winblad B., Machado J.C. Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin. drug Deliv.* 2008; 5 (12): 1-10
132. Lefevre G., Sedek G., Jhee S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compare with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin. Pharm. Ther.* 2008; 83 (1): 106-114
133. Mercier F., Lefevre G., Huang H.L. et al. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23:3199-3204
134. Lefevre G., Sedek G., Huang H.L. et al. Pharmacokinetics of a rivastigmine transdermal patch formulation in healthy volunteers: relative effects of body site application. *J. Clin. Pharmacol.* 2007 ; 47 (4): 471-478
135. Winblad B., Cummings J., Andreasen N. et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease — rivastigmine patch versus capsule. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 22(5): 456-467
136. Singh G, et al *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1269-70
137. Harada ASM, Vanderplas AM. ISPOR annual meeting, May 20-24, 2006, USA