

МЕМАНТИН ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ПОЗИЦИИ

Е. Б. Любов

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

*«Старость бывает спокойной... или бедой»
В.А.Сухомлинский*

Обзор посвящен доказательным основаниям клинической и экономической эффективности препарата мемантина (М), антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), специально разработанного для средних-тяжелых стадий болезни Альцгеймера. Источники информации: электронная база данных Medline, Allied and Complementary Medicine Database, CINAHL, AgeLine, PsycInfo (вплоть до марта 2008 г.), систематические обзоры рандомизированных клинических испытаний (РКИ) Cochrane «библиотеки», клинические руководства, основанные на доказательствах и на основе согласия экспертного согласованного решения.

Бремя деменции

Бремя деменции (Д) связано с рядом причин. *Распространенность.* Д выявлена у 5% лиц старше 65 лет (19), с увеличением возраста ее риск растет (9, 43): до 50% у лиц старше 85 лет (53), но половина случаев Д не диагностируется (58). В связи с «постарением» населения Д становится «эпидемией» века (55). В России при относительно невысокой продолжительности жизни доля пожилых увеличивается (5). Болезнь Альцгеймера (БА) наиболее частая (60–70%) причина Д в пожилом и старческом возрасте (), по крайней мере, в западных странах (40, 53). По данным ВОЗ, БА страдают 37 млн. землян (шизофренией – «лишь» 24 млн.), среди них 5% москвичей старше 60 лет и 15% – старше 80 лет (8). В ближайшие полвека в связи с постарением населения прогнозирован рост болезненности БА вчетверо (38). *Течение и клиническая картина.* БА может начаться в относительно раннем (пресенильный, до 65 лет, вариант БА в МКБ-10) возрасте; отличается необратимым естественным развитием. Хотя БА – четвертая наиболее распространенная причина смерти в мире после сердечных болезней, рака и инсульта (38), от момента диагностики до смерти проходит 5–20 лет (медиана 5 лет у лиц 75–80 лет) (43). Средней-тяжелой степенью БА страдают 40–50% больных (38; 43). На этих стадиях БА пациенты почти полностью зависят от

сторонней помощи, теряя простейшие навыки самообслуживания. Бремя Д рассматривают с различных позиций. Четыре «дракона» гериатрии – бездвигательность, неустойчивость состояния, недержание (физических отправления) и хроническое прогрессирующее когнитивное снижение определяют бремя формальных и неформальных опекунов, медицинских и социальных служб (1, 22, 51, 55). Некогнитивные (психотические, поведенческие, аффективные) расстройства у 60–98% больных тяжелой Д (52) повышают нагрузку помощников больного (18), прогнозируют длительное пребывание в закрытых учреждениях (56, 61), увеличивают медицинские затраты (12) и за счет дополнительной дорогостоящей фармакотерапии (33). Федеральные расходы США на Д возросли втрое в последнюю декаду XX века (54), вдвое они возрастут к 2030 году в Англии и Уэльсе (41). Медицинские затраты на больного легкой Д составляют в Англии 8 тысяч £, а средней и тяжелой – 16 и 22 тысяч £ соответственно (60). Затраты на тяжело больных Д превышают таковые на ведение больных кардиологического и онкологического профилей вместе взятых (58). Болезнь влечет сокращение дохода семьи при необходимости опеки вне больницы и хронический дистресс и снижение качества жизни, независимо от пребывания больного (12, 14, 18, 51, 59). Половина пациентов с БА нуждается в институциональной помощи в Великобритании, и стоимость БА за год достигает 6 млрд £., но лишь половина затрат приходится на медицинские и социальные службы (43) при разделении бремени болезни с семьями больных. Итак, проблема БА и облегчения ее многообразного бремени выдвигается в ряд первостепенных социально-экономических задач (1, 3, 6, 25, 48), но количество исследований результативности лечения БА диспропорционально невелико: только в Medline проблеме БА посвящены более 60 тысяч источников, фармакотерапии менее 10% работ, лечению М 5% от последних. Эксперты выделяют два основных препятствия эффективной помощи Д: 1) Д не рассматривается

приоритетом здравоохранения; 2) ошибочное представление о безнадёжности Д (58).

Действенность и безопасность монотерапии мемантином

Пять высококачественных плацебо контролируемых РКИ длительностью до 28 недель, что, возможно, занижает оценку отсрочки прогрессирования Д, выявили умеренно выраженное когнитивное (шкалы ADAS-cog, Severe impairment battery, SIB, Mini Mental State Examination, MMSE) и общее (функциональное) улучшение (ADCS-ADL; CIBIC-plus – впечатление врача о тяжести и динамике Д + оценка ухаживающих за больным лиц) при лечении М в стандартной дозе 20 мг в день БА средней-тяжелой степени и сосудистой Д (49, 51). Существенные сдвиги при лечении М не всегда коррелировали с клиническим улучшением. Объективное психометрическое измерение, не имея определенной клинической ценности и мало используемое практиками, все же отражает изменения функционирования больного и бремени опекающих его лиц в разных условиях лечения (21). Действенность М более при индивидуализированной оценке активности повседневной жизни и поведения (у ряда больных улучшение речи и поведения наблюдается вкупе с улучшением самообслуживания) и менее при оценке когнитивного улучшения, поведенческого эффекта и улучшения настроения (15, 38). Ажитация, агрессия и психоз – традиционные мишени антипсихотиков при БА, но нежелательные действия и риск смертности требуют поиска альтернативных подходов. М может облегчить (предотвратить?) психопатологические симптомы, более безопасен и лучше переносим, чем антипсихотики (12), но прямое сопоставление не проводилось. Пока, по данным РКИ, при выделении группы с нарушенным поведением (ажитация/агрессия) не выявлен больший эффект М, чем в группе упорядоченных больных (43). При сочетании М с ингибитором холинэстеразы (ИХ) донепезилом в неизменной дозе отмечены упорядочение поведения, улучшение активности в повседневной жизни и когниции при умеренной-тяжелой БА. Три из четырех РКИ, включивших качество жизни пациента как показатель действенности М, сообщили о положительном результате. Ограничены данные о снижении бремени опекающих лиц и использовании ресурсов в реальных условиях. Характеристики улучшившихся больных (для которых М оказался полезен) мало определены. Однако показатель number needed to treat (NNT) для оценки результата лечения М не более 8 указывает важное место М в лечении БА (37). Показатель number needed to harm (NNH) свидетельствует о фактическом отсутствии вреда М (37). Отсев в РКИ в связи с плохой переносимостью М сопоставим с плацебо: 9–12% и 7–13% соответственно. Чаще, чем при плацебо, отмечены головокружение, головная боль, запоры и сонливость (43). Постмаркетинговое применение М в

России подтверждает хорошую переносимость М: в повседневной практике при подборе доз М (видимо, период титрации следует увеличить) возможны преходящие головокружение, спутанность сознания, реже сонливость, падения, головная боль (2, 6). Эффект выборки среднего уровня для определения действенности подтверждает, что М полезен как средство улучшения когниции и уменьшения зависимости пациента. В целом хорошо переносимый М (примат безопасности при выборе лечения, энергичного, но щадящего, особенно актуален в этой группе больных) умеренно эффективен при выраженной Д (42, низкий уровень доказательности Е для Cochrane мета-анализов в связи с недостаточностью доказательных данных). Отечественные открытые исследования лечения М (например, 2) в целом подтверждают результаты РКИ. Дополнительная польза М (клинический эффект препарата не равен его действенности в РКИ) отмечена в повседневной практике: улучшение внимания и инициативы больных, упорядочение поведения (уменьшение апатии, ажитации и улучшение настроения) (50).

Место мемантина в клинических рекомендациях

Последние распространяют данные РКИ на повседневную практику и затем вносят необходимые коррективы по принципу «обратной связи». Руководства ряда стран резервируют М для средней-тяжелой степеней БА во всех условиях лечения в связи с доказанным преимуществом пользы лечения М над риском нежелательных действий (16, 35, 48). Доказательства уровня 1a (из мета-анализов РКИ) обосновывают назначение М при БА тяжелой степени (MMSE<5) и уровня 1b (хотя бы одно РКИ) – присоединение М к донепезилу в стабильной дозе при легких-умеренных степенях БА (16). Уровень 1b доказательности поддерживает применение их и М при сосудистой Д, но данные пока немногочисленны (16). Схожа позиция американского руководства (10): назначение М ограничено выраженными степенями БА (уровень I: рекомендации существенной клинической достоверности) и, в меньшей мере, легкой БА (уровень III: рекомендован при индивидуализированной оценке); ограничены данные о пользе лечения сосудистой Д (уровень I). Согласованное мнение экспертов полагается низшим (4-м) уровнем доказательности в английском руководстве (16), но полезно при недостатке доказательных данных. Эксперты итальянской ассоциации психогериатров и (показательно для ориентированной на сообщество психиатрии) обществ самопомощи пациентов БА и их близких рассматривают ИХ и М препаратами выбора при БА (17). В итоге в Европе М – единственный препарат, одобренный для лечения умеренной-тяжелой БА (15, 19, 40), но в США альтернативой М служит донепезил (группа ИХ). При учете, что половина пациентов страдает умеренной и тяжелой Д (43) и

столько же больных с выраженной Д в популяции БА (38, 43), видна примерная потребность в М в геронтологической практике, опирающейся на доказательные данные.

Дозировка, схема лечения. Многоцентровое РКИ однократного приема М 20 мг в день указывает на возможность упрощения схемы приема, важного для улучшения соблюдения режима лечения не столько пациентом с выраженными когнитивными расстройствами, сколько для облегчения контроля лечения его родственником. Кроме того, однократный прием создает лишь одну пиковую концентрацию препарата в день, что улучшает переносимость терапии. **Длительность лечения.** Неизвестна длительность курса терапии, но эффект (улучшение, стабилизация) М отмечен в течение 3-х месяцев; не регламентирована практика отмены препарата при ухудшении состояния. Поскольку надежные предикторы эффективности группы антидементных средств не определены строго, первоначальная оценка рекомендована в течение первых 3–6 месяцев терапии (6). Перерыв в назначении М возможен для оценки «от противного» эффекта лечения М (6). Более 60% пациентов принимают М не менее года, в среднем 1,5 года, но при прекращении лечения в 30–40% случаев приходится его возобновить в связи с клиническим ухудшением (30). Сходна ситуация и с ИХ. При положительном эффекте хотя бы в одной сфере (когнитивной, функциональной, поведенческой), рекомендован многолетний прием М при условии его удовлетворительной переносимости.

Экономическая оценка терапии мемантином

Экономические доказательства эффективности М и антидементных препаратов как группы скромны по качеству и немногочисленны. В Medline фармакоэкономике М посвящены 50 (половина – обзорных) работ, или менее 0,1% объема информации о БА. В рамках 28-недельного многоцентрово-

го проспективного плацебо контролируемого РКИ с вторичным анализом ресурсопотребления (по шкале Resource Utilisation in Dementia, RUD) в США показано, что внебольничное лечение М умеренной и тяжелой БА существенно облегчает функциональные и когнитивные нарушения больного, что способствует сокращению медицинских (снижение потребности в доме сестринского ухода) и социальных затрат (снижение нагрузки на неформальных опекунов больного). Марковское моделирование (подробнее см. 4, 7) прогрессирования средней-тяжелой БА как мишени М позволяет прогнозировать затратную эффективность монотерапии М при недостатке фактических данных о его реальном длительном ресурсосберегающем эффекте (таблица). Экономические прогнозы выполнены по сходной методологии моделирования прогрессирования БА в двух гипотетических когортах лечения М и без лечения. Показателем затратной эффективности М служит увеличение длительности независимого состояния больного, сопряженное с экономией медицинских и социальных (имеются в виду издержки социальных служб, а не потеря ВВП, формально нулевая в данной популяции больных) затрат в течение 2–5 лет. В ряде работ при анализе затраты-полезность подсчитана стоимость сохраненного лечением года качественной жизни QALY (сQALY).

Состояния здоровья больного в модели отличны в связи с их тяжестью (по MMSE), уровнем зависимости (например, по опроснику ADCS-ADL) от круглосуточной помощи (дихотомия «да-нет») и условий лечения (заведение резиденциального типа). Вероятности переходов от одного состояния к другому получены из РКИ. Переход из одного состояния (в конце 6-месячных циклов, на которые разбит период моделирования) в другое изображает прогрессирование БА, а «задержка в пути» – эффект М. Возможности переходов между состояниями, определяющие результаты прогноза, полу-

Модельные фармакоэкономические прогнозы лечения мемантином при умеренной-тяжелой степени болезни Альцгеймера

	Канада (24)	Финляндия (23, 27)	Испания (11)	Великобритания (30)	Швеция (31)	Норвегия (36)
Вид анализа	Затраты-эффективность/затраты полезность					
Агент сравнения	Отсутствие фармакотерапии					Сравнение с безуспешным лечением донепезилом после ведения больного без лекарств
Позиции оценки	Качество жизни пациента в единицах quality-adjusted life years (QALY). Медицинские и социальные службы					
Длительность (лет)	2	5	2	2	5	5
Результат лечения М	Сокращение на 1 месяц периода полной зависимости прибавление 0,03 QALY без дополнительных затрат.	Дополнительные 4 месяца «независимой жизни» (не требующей круглосуточного наблюдения и помощи), 1 месяц вне больницы.*	Дополнительные 2,5 месяца «независимого состояния».*	Длительность независимости увеличена на 1–4 месяца и время до институционализации на 1 месяц.*	Снижение медицинских затрат (экономия впятеро превышает затраты на М). Выигрыш 0,15 QALY.*	Время «независимой жизни» на 12% более, чем при лечении донепезилом и без лечения 24%. Время до институционализации отсрочено на 7 и 11%, соответственно.

Примечания: * – несмотря на ограничение эффективности М 12 месяцами для более строгой оценки.

чены также из РКИ (в шведской модели учтены результаты длительного наблюдательного исследования), как и вероятности институционализации: то есть игнорированы неоднородность популяции «тяжелых» больных и различные пути помощи в реальных условиях. Эпидемиологические и стоимостные данные, сведения о ресурсопотреблении получены из местных источников, данные о QALY – из различных популяционных работ (уязвимое место анализов такого типа), проведенных не всегда в стране моделирования. В итоге доказана затратная эффективность М – доминирование над ситуацией без фармакотерапии в целевой субпопуляции БА за счет удлинения времени независимой жизни и отсрочки помещения в закрытое учреждение и сQALY (чем она ниже, тем препарат «полезнее» по сравнению с отсутствием лечения). Эффект М трансформирован в экономический выигрыш, компенсирующий затраты на лекарство. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов при изменении ключевых допущений модели. В английской модели дополнительный анализ выделил подгруппу пациентов, где применение М экономически наиболее эффективно: менее тяжелых (MMSE>10) и зависимых. При этом цены месячного содержания больного с тяжелой Д в английских государственных или частных учреждениях 1–1,4 тыс. £ (цены 1998–1999 гг.) (44) превышают затраты на лечение М в дозе 20 мг в год (2005 г.) (38) даже с учетом инфляции. Данные по обе стороны Атлантики сходны при разных ценовых показателях аналогичных медицинских и социальных услуг и моделей оказания помощи. Так, в Испании большинство больных с Д лечится вне закрытых учреждений (11) – в больших и дружных семьях. Моделирование годичного комбинированного лечения БА (М+донепезил) по сравнению с монотерапией донепезилом (57) прогнозирует улучшение клинических показателей и сQALY при положительной динамике когнитивных расстройств (по шкале SIB). Увеличение затрат на М компенсировано снижением затрат на формальную и неформальную помощь. Затратная эффективность М выше при менее тяжелой болезни.

У модельных фармакоэкономических анализов ряд известных «врожденных» недостатков (4), как и у любой модели; их легко выявить и критиковать задним умом, но они пока лучший источник для обоснованного принятия стратегического решения о распределении ограниченных медицинских ресурсов при недостатке доказательной информации. Однако ряд моментов следует учесть при проведении будущего отечественного моделирования М. Экономическая оценка обязательна с позиции медицинских служб, но эффект лечения включает все выгоды и с позиции милосердного общества, и опекающих больного близких. Однако повышение качества жизни последних, как правило, не учитывается в моделях, так как нет данных о полезности этих состояний (NICE предлагает 0,01 при пользе

лечения; отсюда сQALY составит 36–50 тыс. £ с позиции опекуна). «Цену» высвобожденного для оплачиваемого труда времени близкого больного при его улучшении (стабилизации) легче подсчитать, но учет оппортунистической стоимости высвобожденного времени и качества жизни (полезность) опекуна приведет к «двойному счету». Мало данных о реальных затратах при лечении М вне больницы, социальных служб и семьи. Важно выяснить соотношение больных в психиатрических («блокирование» острых больничных коек, выполняющих приютно-патронажную функцию при отсутствии психогеронтологических отделений), социальных (интернаты для психохроников) учреждениях. Измерения тяжести БА на основе РКИ проблематично, так как шкалы напрямую не отражают прогрессирование БА (как и любую другую). Оценка MMSE – сомнительный маркер ухудшения состояния. При развитии БА ухудшение отмечается в различных и мало связанных сферах. Смертность в указанных работах и позднее в NICE (43) использована как постоянная, не связанная с возрастом и тяжестью БА. Не учтен отсев пациентов. Связь между долгосрочными, связанными с пациентом, результатами (отсрочка прогрессирования болезни, институционализация) не ясна. Переходы состояний-условий лечения основаны в моделировании на небольших группах (например, 7 чел.). Так, переход от умеренно выраженной до тяжелой Д происходит у 22 и 45% пациентов, принимающих и не принимающих М на протяжении 1 цикла (30), соответственно, что завышает преимущества М. Больные с умеренной-тяжелой БА – неоднородная группа с различными показателями качества жизни, когнитивной и функциональной несостоятельностью, психопатологическими симптомами и различным потреблением медицинских ресурсов. Мало изучены факторы институционализации, связанные в большей мере с социальными и микросоциальными переменными.

Данные исследований, спонсируемых фирмами-производителями, вызывают определенное недоверие (28), при моделировании – в связи с чересчур «оптимистическими» предположениями, на что указывает британский институт качественной клинической практики (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE). Выше, однако, приведены достаточно скромные и взвешенные результаты РКИ (возможно, не соответствующие клинической эффективности М – в повседневной практике). Более того, в моделях заложено временное ограничение эффективности М (1 год) за неимением доказательных долгосрочных данных. Независимая группа исследователей NICE (43) провела альтернативное моделирование М, указавшее рост сQALY по сравнению с данными модели (30), результаты которого стали основанием оценки выбора М как затратно-неэффективного для государственных медицинских учреждений в популяции БА умеренной и выраженной степеней и в отдельных под-

группах больных. Такой же вердикт вынесен и ИХ при лечении нетяжелой БА (здесь прогнозируемый cQALY превысит 60–80 тыс. £). Предварительный вывод NICE небезупречен при видимой «доказательности»: модель NICE остается лишь моделью, но уже со своими допущениями, в основном касательно потребления ресурсов и сопутствующих затрат. Ключевое предположение модели NICE, что группа пациентов с умеренной-тяжелой БА однородна, и они могут жить независимо вне больницы, сомнительно. Видимо, все больные требуют ухода в той или иной мере, независимо от места пребывания, и лечение призвано минимизировать нагрузку на опекающих больного лиц в наименее стесняющих первом условиях. Отличия полезности состояний между зависимыми и независимыми больными (по данным NICE – 0,06, но первичный источник неясен) заведомо занижает уровень оценки. При пересчете (29) данных по рекомендациям NICE cQALY для субпопуляции БА-мишени М в Великобритании находится в ранжире 12–49 тысяч £ в связи с различными уровнями зависимости больных и условиями помощи (38). В подгруппе больных с поведенческими нарушениями и без оных cQALY составит 9–35 тысяч и 26–546 тысяч £, соответственно, что требует объяснения. Возможно, больные с нарушенным поведением были более самостоятельны, так как, с общепатологических позиций, выраженность психотических расстройств снижется с нарастанием слабоумия. При охвате моделированием только поведенчески проблематичных больных cQALY не превысит 23 тысяч £. Более высокие показатели полезности для относительно самостоятельных больных, понятно, улучшают показатели затратной эффективности лечения. Анализ NICE (43), тем не менее, поднимает вопросы о вычислении cQALY и доверии к QALY, достаточно умозрительной единице качества жизни, как к виртуальному порогу (\$20–100 тыс. за QALY), определенному через готовность (тоже гипотетическую) платить за желаемое состояние здоровья принимающего решение о выборе М (подробнее 4, 7), затратной эффективности лечения, а также о правомерности прогноза лечения через QALY в данной популяции, коли шкалы «полезности» не валидизированы для пожилых. Сомнение вызывает и распространимость выводов на другие страны.

Выбор лекарства при БА ограничен: при выраженной степени болезни М служит препаратом выбора при индивидуальной оценке баланса риска-пользы терапии (10, высший уровень доказательности I), так как может частично изменить парадигму развития БА. Лечение М в повседневной практике требует систематического подхода в связи с множественными проблемами больных и опекающих их лиц, включая коморбидность, проблему межлекарственных взаимодействий. При выборе М следует учитывать позицию опекающего

больного лица (39), особенно если ему предстоит приобретать лекарство за свой счет. Клинические сдвиги наиболее важны для семьи больного. Она может не оценить «стабилизацию и снижение прогрессирования болезни», если не улучшено качество жизни или не появилось время для работы. Но даже малый симптоматический эффект при длительно и безжалостно опустошающей личность болезни значим для больного и его близких. В отдаленной перспективе межевые столбы БА не обязательно приведут больного в интернат, или эта дорога станет длиннее.

Расширение показаний М. Опыт применения М при легкой деменции недостаточен. В открытых исследованиях показана эффективность М при различных формах Д, включая смешанную, сосудистую Д, корсаковский амнестический психоз, множественный склероз (ликвидирует педункулярный нистагм), Д с тельцами Леви. Быстрое внедрение М как единственного лекарства для тяжелой БА чревато неадекватным применением его в повседневной практике «от всего».

Прочие антидементные препараты (например, пирацетам, витамин Е, гинкго билоба, противовоспалительные лекарства и замещающая гормональная терапия) Cochrane мета-анализы не полагают эффективными (19).

Понимание болезни Альцгеймера как хронического прогрессирующего синдрома направляет усилия клиницистов на паллиативную помощь с учетом реальных нужд пациентов и их близких. Целью базисной терапии болезни Альцгеймера (6) служит улучшение способности к независимому существованию пациентов через сохранение возможности самообслуживания (бытовой независимости) и повышение их повседневной активности (6, 8, 9), вторичным результатом становится улучшение качества жизни больных и снижение бремени опекающих лиц (медперсонала лечебных учреждений и неформальных помощников дома). Поэтому важно развитие многопрофильных внебольничных бригад с функциями патронажа на дому и интенсивным ведением случая заболевания, дневных стационаров и стационаров на дому с акцентом на потребностях больного и опекающего его близкого, обеспечение помощи быстрого реагирования, система целевого обучения близких. Отдельные руководства (например, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN,) не фокусированы на фармакотерапии деменции, другие (43) относятся к ней скептически. Однако приведенные в обзоре данные питают сдержанный информированный оптимизм клиницистов, пациентов и их близких. В медицинском и гуманном аспектах каждый случай деменции оправдывает попытку лечения (35). Напротив, терапевтический нигилизм заведомо ухудшает качество помощи дементным больным и потому расточителен (19, 20, 22, 26, 34, 47).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М., 2003. – 319 с.
2. Гаврилова С.И., Герасимов Н.П., Калын Я.Б. и соавт. Долговременные эффекты глутаматергической терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного открытого клинического исследования эффективности и безопасности препарата Акатинол мемантин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 32–37.
3. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Герасимов Н.П. Новая форма специализированной помощи пожилым больным с деменцией (организационные и фармакоэкономические аспекты) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 36–40.
4. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. – М.: «Медпрактика-М», 2003. – 264 с.
5. Демографический ежегодник России. 2006. Статистический сборник. – М.: Росстат, 2006. – 561 с.
6. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. – М., 2005. – С. 4–12.
7. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономический анализ пятилетней поддерживающей терапии больных шизофренией зельдоксом, rispoleptom, сероквелом и солианом // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 33–40.
8. Практическое руководство по диагностике и лечению болезни Альцгеймера / Под ред. С.И.Гавриловой. – М., 2002. – 43 с.
9. Полищук А.И. Атрофические деменции позднего возраста // Психиатрия: Справочник практического врача / Под ред. А.Г.Гофмана. – М: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 233–242.
10. American Psychiatric Association: Practical Guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias: Second Edition. http://www.psych.org/MainMenu/PsychiatricPractice/PracticeGuidelines_1.aspx
11. Antonanzas F., Rive B., Badenas J.M. et al. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: An adaptation in Spain // Eur. J. Health Econ. – 2006. – Vol. 7, N 2. – P. 137–144.
12. Beier M.T. Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimer's disease: focus on early pharmacologic intervention // Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 27. – P. 399–411.
13. Bright-Long L. Alzheimer's treatment in nursing homes: room for improvement // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2006. – Vol. 7, N 2. – P. 90–95.
14. Brodaty H., Green A., Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia // J. Am. Geriatr. Society. – 2003. – Vol. 51. – P. 657–664.
15. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. – 2006. – Vol. 20. – P. 23–29.
16. Burns A., O'Brien J. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology // J. Psychopharmacol. – 2006. – Vol. 20. – P. 732–755.
17. Caltagirone C., Bianchetti A., Di Luca M. et al. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics // Drugs Aging. – 2005. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 1–6.
18. Covinsky K.E., Yaffe K. Dementia, prognosis, and the needs of patients and caregivers // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 573–574.
19. Evans J.G., Wilcock G., Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2004. – Vol. 7. – P. 351–369.
20. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease // Am. J. Med. – 2007. – Vol. 120. – P. 388–397.
21. Feldman H., Van B.B., Kavanagh S.M., Torfs K.E. Cognition, function, and caregiving time patterns in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease: a 12-month analysis // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. – 2005. – Vol. 19. – P. 29–36.
22. Fillit H.M., Doody R.S., Binaso K. et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care // Am. J. Geriatr. Pharmacother. – 2006. – Vol. 4, Suppl. A. – P. S9–S24.
23. Francois C., Sintonen H., Sulkava R., Rive B. Cost effectiveness of memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a Markov model in Finland // Clin. Drug. Investig. – 2004. – Vol. 24. – P. 373–384.
24. Gagnon M., Rive B., Hux M., Guilhaume C. Cost-effectiveness of memantine compared with standard care in moderate-to-severe Alzheimer disease in Canada // Can. J. Psychiatry. – 2007. – Vol. 52. – P. 519–526.
25. Geldmacher D.S. The cost benefit to health plans of pharmacotherapy for Alzheimer's disease // Manag. Care. – 2005. – Vol. 14. – P. 44–46, 49–52, 54–55.
26. Green C. Modeling disease progression in Alzheimer's disease: a review of modeling methods used for cost-effectiveness analysis // Pharmacoeconomics. – 2007. – Vol. 25. – P. 735–750.
27. Guilhaume C. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe Alzheimer's disease in Finland // Eur. J. Neurol. – 2003. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. 159–160.
28. Heres S., Davis J., Maino K. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: An exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163. – P. 185–194.
29. Jones R. Supplementary submission to the NICE Health Technology Assessment: Alzheimer's disease – donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (a review). April, 2005.
30. Jones R.W., McCrone P., Guilhaume C. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease: an analysis based on a probabilistic Markov model from a UK perspective // Drugs Aging. – 2004. – Vol. 21. – P. 607–620.
31. Jonsson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden // Am. J. Geriatr. Pharmacother. – 2005. – Vol. 3, N 2. – P. 77–86.
32. Jorm A.F., Korten A.E., Henderson A.S. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature // Acta Psychiatr. Scand. – 1987. – Vol. 76. – P. 465–479.
33. Kaycee M.S., Karen F. et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 596–608.
34. Kirby J., Green C., Loveman E. et al. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease // Drugs Aging. – 2006. – Vol. 23. – P. 227–240.
35. Lang C.J. Are anti-dementia drugs worthwhile? // MMW Fortschr. Med. – 2007. – Vol. 149, Suppl. 3. – P. 85–89.
36. Launois R., Guilhaume C., Francois C., Maehlum E. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe Alzheimer's disease in Norway // Int. Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. – Seville, 2003.
37. Livingston G., Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2004. – Vol. 14. – P. 919–925.
38. Loveman E., Green C., Kirby J. et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease // Health Technol. Assess. – 2006. – Vol. 10, N 1. – P. 1–160.
39. Manthorpe J. Risk and dementia: models for community mental health nursing practice // Community Mental Health Nursing / J. Keady, C. Clarke, T. Adams (Eds.). – Buckingham: Open University Press, 2003.
40. Marksteiner J., Schmidt R. Treatment strategies in Alzheimer's disease with a focus on early pharmacological interventions // Drugs Aging. – 2004. – Vol. 21. – P. 415–426.
41. McNamee P., Bond J., Buck D. Cost of dementia in England and Wales in 21st century // Br. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 179. – P. 261–266.
42. McShane R., Areosa Sastre A., Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – N 2. – CD003154.
43. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) technology appraisal guidance 111. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended Sept. 2007) (www.nice.org.uk).
44. Netten A., Darton R., Bebbington A. et al. Residential and nursing home care of elderly people with cognitive impairment: prevalence, mortality and costs // Aging Ment. Health. – 2001. – Vol. 5. – P. 14–22.
45. Neumann P.J. Health utilities in Alzheimer's disease and implications for cost-effectiveness analysis // Pharmacoeconomics. – 2005. – Vol. 23. – P. 537–541.
46. Perras C. Memantine for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease // Issues Emerg. Health Technol. – 2005. – Vol. 64. – P. 1–4.
47. Plosker G.L., Lyseng-Williamson K.A. Memantine: a pharmacoeconomic review of its use in moderate-to-severe Alzheimer's disease // Pharmacoeconomics. – 2005. – Vol. 23. – P. 193–206.
48. Qaseem A., Snow V., Cross J.T. et al. Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 370–378.
49. Raina P., Santaguida P., Ismail A. et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 379–397.
50. Rockwood K., Black S., Robillard A., Lussier I. Potential treatment effects of donepezil not detected in Alzheimer's disease clinical trial: a physician survey // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2004. – Vol. 19. – P. 954–960.
51. Santaguida P., Raina P., Booker L. et al. Pharmacological treatment of dementia (Prepared by the Mc Master University Evidence-based Practice Center under contract 290-02-0020.) – Rockville, MD: Agency for Health Care Research and Quality / AHRQ report no. 04-E018-2, April 2004.
52. Sink K.M., Covinsky K.E., Newcomer R., Yaffe K. Ethnic differences in the prevalence and pattern of dementia-related behaviors // J. Am. Geriatr. Soc. – 2004. – Vol. 52. – P. 1277–283.
53. Small G.W., Rabins P.V., Barry P.P. et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: consensus statement of the American

can Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 1363–1371.

54. Taylor D.H.Jr., Sloan F.A., Doraiswamy P.M. Marked increase in Alzheimer's disease identified in medicare claims records between 1991 and 1999 // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. – 2004. – Vol. 59. – P. 762–766.

55. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia // European handbook of neurological management / R.Hughes (Ed.). – Oxford: Blackwell Publishing, 2006. – P. 266–298.

56. Wancata J., Windhaber J., Krautgartner M., Alexandrowicz R. The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments // Int. J. Psychiatry Med. – 2003. – Vol. 33. – P. 257–271.

57. Weycker D., Taneja C., Edelsberg J. et al. Cost-effectiveness of

memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil // Curr. Med. Res. Opin. – 2007. – Vol. 23. – P. 1187–1197.

58. Wilkinson D. Is there a double standard when it comes to dementia care? // Int. J. Clin. Pract. Suppl. – 2005. – Vol. 146. – P. 3–7.

59. Wimo A., Winblad B., Stoffler A. et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // Pharmacoeconomics. – 2003. – Vol. 21. – P. 327–340.

60. Wolstenholme J., Fenn P., Gray A. et al. Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia // Br. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 181. – P. 36–42.

61. Yaffe K., Fox P., Newcomer R. et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 2090–2097.

**Подписывайтесь на наш журнал
в местных почтовых отделениях связи**

Индекс журнала 73358

Адрес редакции:

107076, МОСКВА, ПОТЕШНАЯ УЛ. 3,
МОСКОВСКИЙ НИИ ПСИХИАТРИИ МЗ РФ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ»

Тел. 963-76-63