

ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ МЕМАНТИН¹

Д. Уилкинсон^а, Х. Ф. Андерсен^б

^а*Исследовательский центр по оценке и изучению памяти, больница Мургрин, Саутгемптон, Великобритания;*

^б*Х. Лундбек АО, Копенгаген, Валби, Дания*

Мемантин – это обладающий умеренным родством неконкурентный антагонист N-метил-D-аспарт (NMDA) рецепторов, он представляет собой новый класс препаратов, показавший клиническую эффективность и хорошую переносимость при болезни Альцгеймера (БА). В США и Европе мемантин одобрен к применению для лечения БА средней и тяжелой степени тяжести.

БА – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, и, в то время как желаемой целью является улучшение состояния пациента, клинически значимым и реалистичным результатом терапии служит профилактика прогрессирования клинического состояния (14). Профилактика прогрессирования часто является именно тем, о чем просят пациенты, и это желание наиболее важно при заболевании средней и тяжелой степени тяжести, когда скорость прогрессирования наиболее высока. Именно увеличение зависимости пациента при средней и тяжелой степенях БА приводит к наибольшей нагрузке на семью и общество. Родственников особенно волнует быстрое снижение речевой функции, способности к пониманию и ориентации, что влияет на способность пациента справляться с повседневной деятельностью, такой как общение и уход за собой. Другими изменениями, приводящими к значительному ухудшению качества жизни, являются ажитация, агрессия, бредовые идеи, блуждание и апатия. Качество жизни пациента значительно улучшалось при сохранении независимости мышления, что позволяло пациенту выражать свои желания и давало возможность осознать необходимость позвать на помощь. Ослабление этих функций приводило к изоляции пациента от членов

семьи и увеличению объема необходимого ухода. Потеря способности к общению и ажитация, приводящие к блужданию, могут вызвать потребность в круглосуточном присутствии кого-либо из опекающих больного или, в конечном счете, в переводе в дом престарелых.

В результате данной клинической перспективы был проведен анализ лечения мемантином пациентов со средней и тяжелой формой заболевания, у которых наблюдалось одновременное ухудшение всех трех основных проявлений БА – когнитивной функции, общего состояния и функциональной активности.

Материал и методы

Был проведен вторичный анализ на основании данных 6 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продолжительностью по 6 месяцев (табл. 1). В анализ были включены пациенты с исходным показателем MMSE < 20, что является одобренным показателем к применению мемантина. Одно исследование проводилось в Европе и 5 – в США. Детальное описание методов было приведено в других публикациях (2, 7, 9, 13).

Пациентам с БА от легкой до тяжелой степени тяжести с показателем мини-теста оценки психического состояния (MMSE) 3–23 согласно критериям NINCDS-ADRDA (Национальный институт неврологических инфекционных расстройств и инсульта/Ассоциация болезни Альцгеймера и относящихся к ней расстройств) выставлялся диагноз «вероятной» болезни Альцгеймера. В исследованиях в качестве дополнительного диагностического средства использовали критерии деменции альцгеймерского типа классификации болезней DSM-IV (1). Использовали следующие критерии включения: минимальный возраст 50 лет; данные

¹ Расширенный реферат статьи, опубликованной в Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2007. – Vol. 24. – P. 138–145, представлен для публикации ООО «Мерц Фарма».

недавнего магнитно-резонансного исследования или компьютерной томографии (за последние 12 мес.), соответствующие диагнозу «вероятной» БА. В двух исследованиях лечение мемантином осуществлялось совместно с постоянным приемом донепезила (13) или донепезила, ривастигмина или галантамина. В остальных исследованиях прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) в течение 30 дней до начала исследования был запрещен. Исследования проводили в соответствии с Хельсинской декларацией и правилами надлежащей клинической практики. Подробности исследований приведены в табл. 1.

Мемантин и плацебо представляли собой таблетки с пленочным покрытием и были одинаковыми по внешнему виду, форме и вкусу. В исследовании B.Reisberg и соавт. (9) пациентов с помощью компьютерного рандомизационного протокола разделяли на группы, получавшие плацебо или мемантин в дозе 10 мг два раза в день (после 3-недельного титровочного периода) в течение 24 недель или 28 недель.

Когнитивные функции оценивали с помощью шкалы оценки когнитивных функций при тяжелой деменции (SIB) у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой формой БА (9, 13) и когнитивной субшкалы оценочной шкалы нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-cog) у пациентов с легкой и средней формой БА (2, 7, MD-12).

SIB – это состоящая из 40 пунктов шкала, созданная для оценки когнитивной функции пациентов с БА средней и тяжелой степени (6, 12). С помощью

шести основных субшкал оценивали память, ориентировку, речевую функцию, внимание, способность к зрительно-пространственному восприятию и способность к объяснению. Кроме того, использовали шкалу оценки праксиса, социального взаимодействия и ориентировки на имя. Оценка по шкале SIB колеблется от 0 до 100 баллов, большее количество баллов соответствует большему уровню когнитивной способности.

По шкале ADAS-Cog измеряются когнитивные способности при легкой и средней степени БА (3). Шкала состоит из 11 пунктов для оценки памяти, речевой способности и праксиса, количество баллов колеблется от 0 (норма) до 70 (ошибки во всех заданиях).

Общее состояние оценивали с помощью шкалы оценки изменений клиницистом на основании опроса и данных помощника пациента (CIBIC-Plus) (11). По шкале CIBIC-plus можно получить общее впечатление о состоянии пациента, результат может составлять от 1 балла (значительное улучшение) до 7 баллов (значительное ухудшение) в сравнении с исходным уровнем. Результат 4 балла говорит об отсутствии изменений в сравнении с исходным уровнем. Опытные исследователи, не осведомленные о нежелательных явлениях и результатах оценок по другим шкалам, тщательным образом опрашивали пациента и ухаживающего за ним для оценки общих изменений по шкале CIBIC-Plus.

В исследованиях у пациентов с БА легкой и средней степени повседневную деятельность оценивали с помощью шкалы оценки повседневной

Таблица 1

III фаза, плацебо-контролируемые 6-месячные клинические исследования БА

Исследование	Диапазон включения для показателя MMSE (среднее ^б)	Продолжительность / Дизайн	Количество пациентов, получивших лечение	Ключевые параметры эффективности
E.R.Peskind и соавт. (7)	10–22 (17,3)	24 недели / ДС, ПБ-контролируемое	403 ПБ: 202 МЕМ: 201	ADAS-cog CIBIC-plus ADCS-ADL ₂₃ NPI
S.Bakchine и соавт. (2)	11–23 (18,7)	24 недели / ДС, ПБ-контролируемое	470 ПБ: 152 МЕМ: 318	CIBIC-plus ADCS-ADL ₂₃ NPI
MD-12 РКИ компании «Форест»	10–22 (16,9)	24 недели / ДС, ПБ-контролируемое у пациентов, уже получающих ИАХЭ	433 ПБ: 216 МЕМ: 217	ADAS-cog CIBIC-plus ADCS-ADL ₂₃ NPI
B.Reisberg и соавт. (9)	3–14 (7,7)	28 недели / ДС, ПБ-контролируемое	252 ПБ: 126 МЕМ: 126	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL ₁₉ NPI
MD-01 РКИ компании «Форест»	5–14 (10,1)	24 недели / ДС, ПБ-контролируемое	350 ПБ: 172 МЕМ: 178	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL ₁₉ NPI
P.N.Tariot и соавт. (13)	5–14 (10,0)	24 недели / ДС, ПБ-контролируемое у пациентов, уже получающих донепезил	403 ПБ: 201 МЕМ: 202	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL ₁₉ NPI

Примечания: РКИ – реестр клинических исследований; ДС – двойное слепое; МЕМ – мемантин; ПБ – плацебо.

деятельности при болезни Альцгеймера в ходе совместного исследования (ADCS-ADL) (3–5), которая содержала 23 пункта (ADL₂₃), а для исследований пациентов с БА средней и тяжелой степени использовали специально разработанную для пациентов с БА средней и тяжелой степени (4) шкалу, содержащую 19 пунктов (ADL₁₉). Каждый пункт шкалы ADCS-ADL включает серию иерархических подвопросов, расположенных от наивысшего уровня выполнения каждого задания шкалы ADCS-ADL до полного невыполнения. Список составляется по результатам опроса ухаживающего за пациентом и включает самые обыкновенные постоянные действия пациента за предыдущие 4 недели.

Во всех исследованиях все оценки эффективности проводили на 12-й неделе и в конце исследования (24-я или 28-я нед.).

Безопасность и переносимость оценивали путем неврологических и физикальных обследований, исследования жизненно-важных показателей, ЭКГ и лабораторных анализов, а также путем наблюдения нежелательных явлений в течение всего исследования.

Клинические ухудшения в популяции пациентов с БА средней и тяжелой степени были изучены с помощью вторичного анализа данных. Анализ клинических ухудшений проводили на основании данных пациентов, чье состояние во время 6-месячного лечения ухудшилось одновременно по трем основным параметрам в соответствии со следующими определениями:

- Выраженное клиническое ухудшение – снижение показателя ADAS-cog на ≥ 4 баллов или показателя SIB на ≥ 5 баллов и снижение показателя CIBIC-Plus и показателя ADCS-ADL;

- Любое клиническое ухудшение – любое снижение показателей ADAS-cog или SIB и любое ухудшение показателя CIBIC-plus и любое снижение показателя ADCS-ADL.

Все анализы проводили с помощью программы для статистической обработки данных SAS версии 8. Популяция полного анализа (ППА) включала всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата, которым была проведена, по крайней мере, одна оценка эффективности после исходного уровня по любой из шкал, использовавшихся для оценки когнитивной функции, функциональной активности и общего состояния в соответствующих исследованиях. Все статистические анализы были двусторонними, значения $p < 0,05$ расценивались как статистически достоверные. Корректировка для множественных исследований не проводилась. Различия между группами лечения оценивали с помощью точного критерия Фишера. Анализы проводили для наблюдавшихся случаев (НС) и для перенесенных данных последнего наблюдения (LOCF) на 24/28 неделе для тех пациентов из ППА, которых оценивали по всем трем шкалам эффективности.

Результаты

Всего в шесть исследований были включены 1826 пациентов с исходным показателем MMSE < 20 баллов (867 получали плацебо и 959 – мемантин), они составляли популяцию пациентов с БА средней и тяжелой степени (APTS). Из этих 1826 пациентов 1788 (850 принимавших плацебо и 938 – мемантин) были включены в ППА. Примерно две трети популяции пациентов этого списка составляли пациенты из исследований монотерапии. Из 1788 пациентов ППА 1475 пациентам проводилась оценка на 24/28 неделе по всем трем шкалам эффективности, использовавшимся при анализе клинических ухудшений. Эти 1475 пациентов составляют популяцию наблюдавшихся случаев, результаты для которой представлены ниже.

Исходные демографические показатели, характеристики и данные шкал эффективности пациентов приведены в табл. 2 и 3. Согласно показателям MMSE большинству пациентов была выставлена средняя и тяжелая степень заболевания. Клинически значимых различий между группами лечения не было. Исследование завершили 82% пациентов, получавших мемантин, в сравнении с 77% пациентов, получавших плацебо. Большинство выбывших пациентов прекратили участие по причине развития нежелательных явлений (9% в группе мемантина в сравнении с 11% в группе плацебо) и по причине отзыва согласия (4% в группе мемантина и 6% в группе плацебо).

Таблица 2

Исходные демографические показатели и характеристики пациентов (APTS; показатель MMSE < 20)

Характеристика	Мемантин n=959	Плацебо n=867
Возраст, годы ($\pm$ CO)	76,2 ($\pm 8,1$)	76,2 ($\pm 8,3$)
Количество женщин (%)	644 (67)	550 (63)
Количество представителей европейской расы (%)	865 (90)	788 (91)
Рост (см), средний ($\pm$ CO)	163 ($\pm 10,4$)	163 ($\pm 10,5$)
Вес (кг), средний ($\pm$ CO)	67,0 ($\pm 13,9$)	67,9 ($\pm 14,2$)
Показатель MMSE, средний ($\pm$ CO)	12,3 ($\pm 4,2$)	12,2 ($\pm 4,1$)
Количество завершивших исследование (%)	791 (82)	688 (77)

Примечания: CO – стандартное отклонение.

Таблица 3

Исходные показатели эффективности (популяция НС)

Исходные показатели	Мемантин		Плацебо	
	n	Среднее (CO)	n	Среднее (CO)
ADAS-Cog ^a	387	31,3 (10,1)	308	29,8 (9,5)
SIB ^b	410	75,0 (18,6)	370	75,9 (17,8)
CIBIC, тяжесть	692	4,3 (0,8)	588	4,3 (0,8)
ADL ₂₃ ^a	387	52,2 (14,7)	308	54,2 (12,4)
ADL ₁₉ ^b	410	33,0 (10,7)	370	33,7 (11,0)

Примечания: CO – стандартное отклонение; ^a – исследования пациентов с БА легкой и средней степени; ^b – исследования пациентов с БА средней и тяжелой степени.

При рассмотрении всей популяции пациентов с показателем MMSE на исходном уровне менее 20 в течение всего 6-месячного курса лечения статистически достоверно больше клинических ухудшений наблюдалось у пациентов, получавших плацебо (ПБ), в сравнении с пациентами, получавшими мемантин (рис. 1). Количество пациентов, у которых отмечалось выраженное клиническое ухудшение, в группе плацебо примерно в 2 раза превышало количество пациентов, получавших мемантин (21% в сравнении с 11%; $p < 0,001$, НС). Анализ LOCF показал результаты, сходные с анализом НС, разница лечения по результатам обоих анализов была статистически значимой.

В каждом из отдельных исследований выраженное клиническое ухудшение у пациентов, получавших плацебо наблюдалось чаще, чем у пациентов, получавших мемантин, что подтверждает надежность результатов для всей популяции, независимость их от какой-либо отдельной популяции исследования и типичность ухудшений, наблюдавшихся у пациентов с данной тяжестью болезни Альцгеймера (рис. 2).

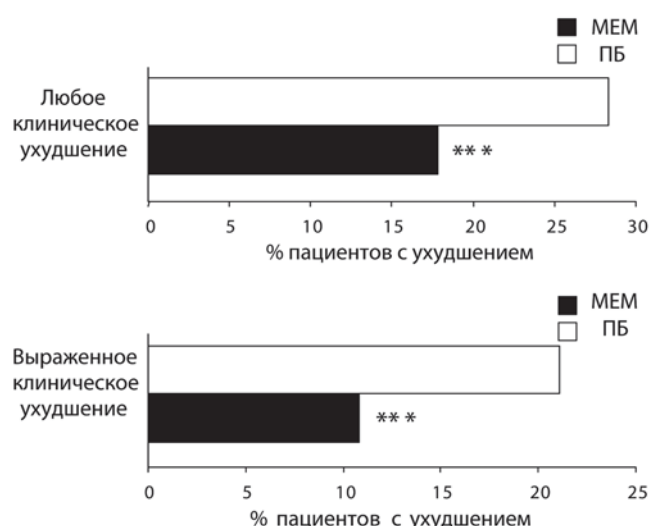


Рис. 1. Доля пациентов с любым клиническим ухудшением и выраженным клиническим ухудшением
Примечания: – неделя 24/28; НС; *** – $p < 0,001$.

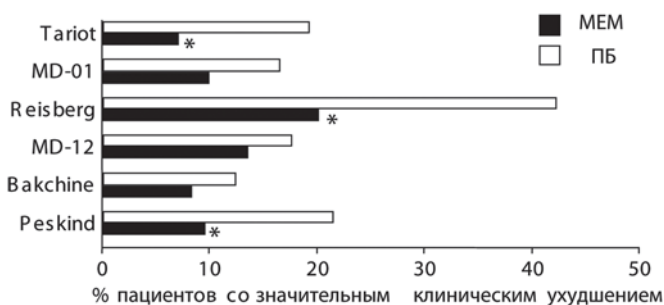


Рис. 2. Доля пациентов со значительным клиническим ухудшением в различных исследованиях
Примечания: – неделя 24/28; НС; * – $p < 0,05$.

В подгруппе пациентов с БА средней степени тяжести (показатель MMSE 10–19, $n=1330$, ППА) наблюдалась картина клинической пользы при применении мемантина, сходная с таковой в общей популяции (показатель MMSE менее 20, $n=1788$, ППА). Среди этих пациентов с БА средней степени тяжести у половины из них наблюдались выраженные клинические ухудшения (16% в группе плацебо и 9% в группе мемантина) (рис. 3).

Выраженные клинические ухудшения были проанализированы отдельно для исследований монотерапии и исследований, в которых мемантин принимали совместно с ИАХЭ в стабильных дозах (рис. 4). Значительного различия во влиянии мемантина на уменьшение клинического ухудшения между исследованиями монотерапии и исследованиями совместной терапии не наблюдалось. В обеих группах количество выраженных клинических ухудшений при приеме мемантина уменьшалось в два раза в сравнении с плацебо.

Обсуждение

Данные, представленные в статье, впервые определяют влияние лечения деменции на ухудшение состояния пациентов, где ухудшение определено как одновременное ухудшение по трем ключевым признакам болезни Альцгеймера, а именно – когнитивной функции, общего состояния и функциональной активности. Данные прогрессирования клинических симптомов Kurtz и соавт., которые иллюстрировали влияние ривастигмина, ранее сообщались, однако эти анализы были ограничены только одним признаком. Анализ одного признака несет в себе риск неправильного истолкования из-

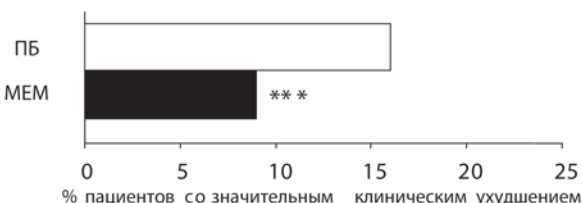


Рис. 3. Доля пациентов со значительным клиническим ухудшением в популяции с исходным показателем MMSE от 10 до 19
Примечания: – неделя 24/28; НС; *** – $p < 0,001$.

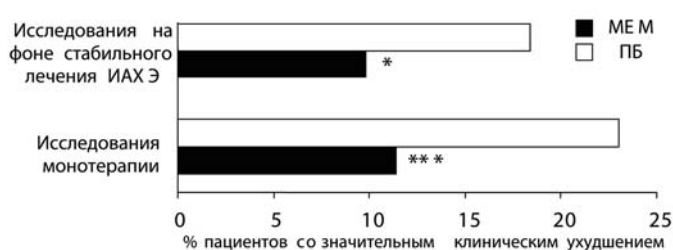


Рис. 4. Доля пациентов со значительным клиническим ухудшением в исследованиях мемантина у пациентов на фоне стабильного лечения ИАХЭ (вверху) и в исследованиях у пациентов, принимавших мемантин в виде монотерапии (внизу)
Примечания: – неделя 24/28; НС; * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$.

менений в выполнении задания как эффекта от лечения. Достоинство анализа комбинации оценок состоит в использовании всей доступной информации по ключевым признакам БА для определения того, ухудшается ли на самом деле состояние пациента или нет.

Определение выраженного клинического ухудшения включает ухудшение на 4 балла по шкале ADAS-cog или на 5 баллов по шкале SIB. Это предполагает, что ухудшение когнитивной функции пациента клинически значимо. Профилактика такого ухудшения при рассмотрении совместно с ухудшением функциональной активности и выявляемым ухудшением общего состояния является очень важной целью лечения.

С момента одобрения ингибиторов холинэстеразы и мемантина для лечения БА проводилось множество дискуссий, посвященных их клинической значимости, несмотря на статистически значимую пользу, показанную в базовых исследованиях. Улучшение по когнитивной шкале стало часто используемым показателем клинически значимой пользы от лечения, но такой ограниченный подход к ответу на лечение выбирали в большей степени из-за простоты измерения, а не из-за клинической значимости, и можно привести доводы в пользу того, что этот ограниченный подход не охватывает во всей полноте данное быстро и предсказуемо ухудшающееся состояние.

Во-первых, понятие об улучшении как о единственной значимой пользе от лечения не соответствует истине для многих пациентов, у которых наблюдается прогрессирование стадии БА от средней до тяжелой. Во-вторых, измерение пользы от лечения, которое охватывает изменения поведения и функциональной активности предоставляет более полную клиническую картину. Именно появление или ухудшение поведенческих изменений, таких как ажитация, агрессия и бредовые идеи, обуславливают наибольшие трудности для ухаживающих за пациентом и являются, в конечном итоге, решающим фактором, можно ли пациента оставить дома или придется поместить его в дом сестринского ухода или в дом престарелых. Соответственно, стабилизация заболевания и профилактика ухудшения функциональной активности и появления или ухудшения поведения должны рассматриваться как наиболее клинически значимые цели лечения. При более тяжелых формах БА даже небольшие изменения функциональной активности, такие как скудность речи или невозможность понимать простые команды, например, помочь при одевании и кормлении, или то, что пациент больше не бродит по ночам, могут в сильной степени повлиять на качество жизни как пациента, так и ухаживающего за ним, и в отдельных исследованиях имеются свидетельства, что лечение мемантином приносит такую пользу. Описанные здесь анализы, несмотря на то, что они являются вторичными, обращают внимание на пробел в наших знаниях. Во всех шести хоро-

шо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях выявлены четкие значимые различия в течении заболевания между пациентами, получавшими мемантин, и теми, кто получал плацебо. Эти данные также были явно очевидными для пациентов с БА только средней степени, а также для всей популяции пациентов с БА средней и тяжелой степени. У таких пациентов с более запущенными стадиями заболевания ожидается ухудшение состояния, и это было хорошо показано в группах плацебо. Однако количество принимавших мемантин пациентов, у которых наблюдалось ухудшение состояния, было в два раза меньше количества пациентов, принимавших плацебо, независимо от того, принимали ли они одновременно ИАХЭ в постоянных дозах или нет.

Таким образом, согласованные результаты этих анализов показывают, что у пациентов, принимавших плацебо, ухудшение наблюдалось чаще, чем у тех, кто принимал мемантин, независимо от тяжести БА или от того, получали ли уже пациенты из группы мемантина постоянное лечение ИАХЭ. Эти согласованные результаты могут предполагать нейропротективное влияние мемантина или специфическое влияние на некогнитивные симптомы деменции, возможно из-за его преимущественного глутаминергического механизма действия.

Улучшение когнитивной функции все еще остается важной целью лечения на ранних стадиях данного заболевания. Однако на когнитивную функцию влияет дефицит внимания и концентрации, которые при деменции склонны к изменениям. В результате в рекомендациях признается, что когнитивная функция сама по себе не должна быть единственным показателем ответа на лечение, но она расценивается как важный индикатор эффективности лечения, и распорядительные органы никогда не признают лечение эффективным, если оно не принесло пользы для когнитивной функции, а также для поведенческой функции. Когда пациенты и их родственники обращаются за лечением, они часто заявляют, что в то время как улучшение когнитивной функции остается желательным, то, что состояние пациента не будет ухудшаться, будет весьма приемлемым результатом. Естественно, основной проблемой является качество жизни таких пациентов и их родственников, и пока когнитивная функция была легко измеримой целью, она не всегда отражала вызванную деменцией беспомощность. Любое лечение, которое может предотвратить ухудшение такой беспомощности с соответствующим ухудшением качества жизни, должно рассматриваться как клинически важное. При стабилизации симптомов пациенты с БА могут достичь хорошего и удовлетворительного качества жизни в течение многих лет, и, конечно, чем раньше будет достигнута эта стабилизация в течении заболевания, тем скорее мы сможем приблизить эффект от лечения. Чтобы отразить это, приведенный здесь анализ сознательно касается только пациентов, ухудшение у которых произошло по трем различным

признакам одновременно. Для клиницистов, пациентов и членов их семей сохранение важных функциональных аспектов или задержка клинического ухудшения также важны, как и любое улучшение когнитивной функции.

Представленные здесь результаты касаются пациентов с БА средней и тяжелой степени тяжести и показывают, что использование мемантина может обеспечить значительную паузу перед появлением

более мучительных аспектов заболевания в данной группе пациентов, которые более всего нуждаются в лечении. Среди пациентов, получавших мемантин, ухудшение состояния в течение 6 месяцев наблюдалось у значительно меньшего количества. То, что эти эффекты проявлялись у пациентов со средней и тяжелой формой БА, подтверждает, что лечение стоит начинать даже на поздних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Ed., Text revision (DSM-IV-TR). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Bakchine S., Pascual-Gangnant L., Loft H. Results of a randomised, placebo-controlled 6-month study of memantine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in Europe. Poster presented at the 9th Congress of European Federation of the Neurological Societies. – Athens, Greece, 2005.
3. Galasko D., Bennett D., Sano M. et al., and the Alzheimer's Disease Cooperative Study. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 1997. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. S33–S39.
4. Galasko D.R., Schmitt F., Thomas R., Jin S., Bennett D., Ferris S. for the Alzheimer's Disease Cooperative Study. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2005. – Vol. 11. – P. 446–453.
5. Galasko D.R., Schmitt F.A., Jin S. et al. Detailed assessment of cognition and activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* – 2000. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S168.
6. Panisset M., Roudier M., Saxton J., Boller F. Severe impairment battery. A neuropsychological test for severely demented patients // *Arch. Neurol.* – 1994. – Vol. 51. – P. 41–45.
7. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial // *Am. J. Geriatr. Psychiatry* (in press).
8. Raskind M. et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease: Improvement versus reduced worsening. Primary Care Companion // *J. Clin. Psych.* – 2000. – Vol. 2. – P. 134–138.
9. Reisberg B., Schneider L., Doody R. et al. Clinical global measures of dementia: Position paper from the international working group on harmonisation of dementia drug guidelines // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 1997. – Vol. 11, Suppl. 3. – P. 8–18.
10. Rosen W.G., Mohs R.C., Davis K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease // *Am. J. Psychiatry.* – 1984. – Vol. 141. – P. 1356–1364.
11. Schneider L.S., Olin J.T., Doody R.S. et al. Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study – clinical global impression of change // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 1997. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. S22–S32.
12. Smith F.A., Ashford W., Ernesto C. et al. The severe impairment battery: Concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 1997. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. S51–S56.
13. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I., for the Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 317–324.
14. Winblad B., Brodaty H., Gauthier S. et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 16. – P. 653–666.

PREVENTION OF THE WORSENING OF CLINICAL SYMPTOMS IN MODERATE TO SEVERE ALZHEIMER'S DISEASE IN PATIENTS TREATED WITH MEMANTINE

D. Wilkinson, H. F. Andersen

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder, and while improvement is a desirable goal, preventing worsening of the clinical condition is a relevant and realistic treatment outcome. In the moderate and severe stages of the disease, the rate of deterioration is highest and causes the largest burden to patients, their families and society. Data from six randomised, double-blind, placebo-controlled, 6-month studies were pooled, and a subgroup of patients with moderate to severe AD (MMSE score <20) was analysed. This patient population consisted of a total of 1826 patients, 867 on placebo and 959 on memantine. Any Clinical Worsening was defined as those patients whose condition showed a worsening in three domains (cognition, global, function) during the 6-month treatment period: a decline on the ADAS-cog or the SIB and on the CIBIC-Plus and on the ADCS-ADL. Marked Clinical Worsening was defined as a decline of ≥ 4 points on the ADAS-cog or ≥ 5 points

on the SIB and a decline on the CIBIC-Plus and a decline on the ADCS-ADL. There were no clinically relevant differences in demographics or baseline characteristics between treatment groups. In a post hoc analysis, statistically significantly more placebo-treated patients than memantine-treated patients had Any Clinical Worsening over the course of the 6-month treatment period. About twice as many placebo-treated patients had Marked Clinical Worsening compared to memantine-treated patients (21% vs. 11%; $p < 0.001$). In this population of moderate and severe AD patients, treatment with memantine was associated with preventing worsening of clinical symptoms in AD. The advantages of memantine treatment compared to placebo were observed in all the individual studies, regardless of AD severity, or treatment with memantine in patients already on stabilized AChEI treatment.