

Переносимость антидементивной терапии: результаты наблюдательного исследования

Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Резюме. Всего в исследование было включено 44 пациента (5 мужчин и 39 женщин), от 56 до 90 лет. Для оценки переносимости и безопасности препарата фиксировались нежелательные явления, связанные и не связанные с приемом препарата, проводился физикальный осмотр пациентов, при каждом визите пациента в центр осуществлялась запись ЭКГ и производился биохимический анализ крови. За период наблюдения было зарегистрировано два нежелательных явления, хронологически связанных с приемом препарата. В ходе исследования ни один из пациентов не был исключен из программы по причине развития побочных эффектов и не отказался принимать препарат. Нами не было выявлено ни статистически достоверного повышения частоты встречаемости кардиальной патологии у пациентов, принимавших исследуемый препарат, ни усугубления уже имеющейся симптоматики на фоне приема препарата в течение шести месяцев. Обнаруженные нами тенденции роста уровня креатинина крови дают основания рекомендовать мониторинг функции почек у принимающих препарат пациентов. В целом, нооджерон продемонстрировал хорошую переносимость, несмотря на пожилой возраст принимавших его пациентов и высокую распространенность в выборке сопутствующих соматических заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, мемантин, переносимость, электрокардиография, креатинин, нарушения ритма, холестерин, общий белок крови

Tolerability of antidementive therapy: results of observational research

Zalutskaya N.M., Beltceva I.A., Neznanov N.G.

«Bekhterev National Medical Research Psychiatry and Neurology Center

Summary. There are 44 patients (5 males and 39 females), aged 56 to 90 years were included in the study. To assess the tolerability and safety of the drug, undesirable events were recorded, associated and not associated with taking the drug, a physical examination of patients was performed, an ECG was recorded and a biochemical blood test was performed at each visit of the patient to the center. During the observation period, two undesirable events chronologically associated with taking the drug were recorded. During the study, none of the patients was excluded from the program due to the development of side effects and none of the patients refused to take the drug. We did not find any statistically significant increase in the incidence of cardiac pathology in patients taking the study drug, nor worsening of the already existing symptoms on the background of taking the drug for six months. The observed growth trends in the level of blood creatinine give grounds to recommend monitoring of kidney function in the patients taking the drug. In general, noogerone showed good tolerability, despite the elderly age of its patients and the high prevalence of concomitant somatic diseases in the sample.

Key words: Alzheimer's disease, memantine, tolerance, electrocardiography, creatinine, rhythm disturbances, cholesterol, total blood protein

Рост продолжительности жизни и изменение структуры населения в сторону возрастания общего и относительного числа лиц старших возрастных групп придали деменции перво-степенную роль в ряду социально значимых заболеваний. Всемирная организация здравоохранения сформулировала главные принципы оказания помощи пациентам, страдающим деменцией, которые предполагают раннюю диагностику заболевания в целях «скорейшего назначения» терапии, оптимизацию физического состояния, когнитивных функций, активности и благополучия, диагностику и лечение сопровождающих деменцию соматических заболеваний, выявление и лечение сложных поведенческих и психологических симптомов, предоставление информации и долгосрочную поддержку ухаживающим лицам [42].

Достигнутые в последние два десятилетия некоторые успехи в лечении тяжелых когнитивных нарушений отражают все же весьма скромные результаты предпринимаемых медицинским сообществом усилий. Деменция остается неизлечимым заболеванием, которое характеризуется неотвратимым нарастанием степени тяжести когнитивных нарушений, оказывает кардинальное влияние на жизнь больных, приводит к существенным трудностям в существовании членов их семей, сокращает продолжительность жизни и, в конечном итоге, приводит к смерти [35, 40, 43]. Тем не менее, применение антидементивных препаратов позволяет стабилизировать или замедлить нарастание симптоматики болезни Альцгеймера [16, 23, 38], оказывает существенное положительное влияние на качество жизни пациентов и их опекунов

[24, 19]]. Пациенты, регулярно принимающие препараты для лечения деменции в течение длительного временного промежутка, демонстрируют более высокие когнитивные и функциональные способности, а также показатели общего функционирования даже на стадии развернутой деменции [28]. Применение антидементивных препаратов показывает их значимые эффекты в отношении снижения выраженности поведенческих нарушений, прежде всего ажитации/агрессии, равно как и минимизации использования дополнительных психотропных препаратов [37, 15, 36]. Лица, придерживающиеся терапии более длительный период, получают больший шанс замедления или задержки прогрессирования симптомов заболевания и улучшения качества жизни [32, 19]. Исследования продемонстрировали общее снижение финансовых расходов при использовании антидементивных средств, в частности, мемантина, за счет уменьшения средств, необходимых для организации ухода за больными [38. Кроме того, следствием откладывания момента институализации пациентов становится существенное уменьшение экономических затрат [41, 18]. Таким образом, исследования подтверждают клиническую и социальную целесообразность применения антидементивных препаратов.

Зарегистрированные показания к применению при болезни Альцгеймера в нашей стране имеют четыре лекарственных средства из группы ингибиторов холинэстераз (донепезил, галантамин, ривастигмин, ипидакрин) и антагонист рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты мемантин [4]. Следует отметить, что ни у одного из вышеуказанных препаратов не обнаружено доказанных свойств полностью излечивать или останавливать развитие любого варианта деменций [20], и, согласно «Рекомендациям по биологической терапии болезни Альцгеймера и других деменций», изданным Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии [20] донепезил, галантамин, мемантин, экстракт гинкго билоба, ривастигмин имеют показания к применению лишь для симптоматической терапии деменции при болезни Альцгеймера, поскольку демонстрируют временный умеренный терапевтический эффект у части пациентов (уровень доказательности В) [20].

Вместе с тем, имеются данные, что имеющиеся в настоящее время антидементивные препараты обладают способностью оказывать некоторое влияние и на патогенетические механизмы болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания, восстанавливая характерный для данного заболевания центральный нейромедиаторный дефицит [30, 31]. Кроме того, у них обнаружены нейропротективные эффекты, в частности, связанные с процессами амилоидогенеза [27]. Таким образом, можно говорить и о наличии у антидементивных средств способности оказывать некоторое влияние на естественное течение болезненного процесса [26, 29]. В этой связи следует отметить, что клинически обоснованным критерием эффективности терапии деменции в настоя-

щий момент принято считать замедление скорости углубления симптомов заболевания [17]. Нейродегенеративные процессы при болезни Альцгеймера сопровождаются целым рядом нейротоксических механизмов. Главный механизм памяти и обучения — долговременная потенция — опосредуется нейромедиатором глутаматом через N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы, расположенные во многих областях мозга. Наибольшая плотность этих рецепторов обнаруживается на дендритах пирамидальных клеток в гиппокампе и коре головного мозга. В норме глутамат, высвобождающийся из нейронов, метаболизируется или «занимает» соседние клетки, однако когда эти пути нарушены, аккумулированный глутамат перевозбуждает NMDA-рецепторы и индуцирует патологические процессы, характерные для нейродегенеративных заболеваний [8].

История использования антагониста рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты мемантина в Европе началась в 2002 году, когда было получено разрешение на его использование при болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции. В 2005 году показания к его применению были расширены на основании новых данных о его эффективности при умеренной и тяжелой степени болезни Альцгеймера [14, 12]. В настоящий момент мемантин разрешен и рекомендован более чем в 80 странах мира для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции, его эффективность была доказана в целом ряде рандомизированных клинических исследований и подтверждена мета-анализами [10]. В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях мемантин показал способность оказывать влияние на когнитивные функции, поведение и повседневную активность [23]. Было обнаружено, что мемантин эффективен в отношении замедления ухудшения познавательных функций (SMD -0,26), (SMD -0,18), поведенческих симптомов (SMD -0,12) и общего клинического впечатления (SMD -0,22) [39]. Оценка эффективности мемантина в подгруппе пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера с ажитацией/агрессией и/или психотическими симптомами (т.н. APS-группа) показала, что у лиц, принимавших мемантин, терапия приносит значительно большую общую пользу, чем плацебо, причем величина эффекта численно выше, чем в остальных популяциях пациентов. Более высокая величина эффекта становится очевидной уже на 12-й неделе приема препарата, что предполагает более быстрое начало действия мемантина у пациентов с APS. Следует подчеркнуть, что большинство современных руководств содержат рекомендации применения мемантина в качестве препарата первой линии терапии некогнитивных симптомов деменции [13].

Мемантин производства израильской компании ТЕВА под торговым наименованием Нооджерон известен в России с 2010 года. Нооджерон подтвердил свою эффективность и хороший профиль переносимости в клинических исследовани-

ях с участием российских пациентов, что является дополнительным подтверждением его клинической эквивалентности оригинальному препарату. Нооджерон, выпускающийся в упаковке, содержащей 90 таблеток, особенно удобен как для пациента, принимая во внимание необходимость длительной терапии.

Эффективность препарата нооджерон была подтверждена нами в 24-недельном открытом постмаркетинговом исследовании у лиц с умеренной степенью деменции при болезни Альцгеймера (от 10 до 19 баллов по шкале MMSE на момент включения). Препарат продемонстрировал свою эффективность в отношении когнитивных симптомов болезни Альцгеймера и отсутствие достоверного ухудшения повседневного функционирования и утяжеления поведенческих симптомов в течение периода наблюдения [3].

Следует отметить, что около 85% больных, страдающих деменцией, составляют лица в возрасте 70-89 лет [1, 2]. Обусловленные возрастом модуляции фармакологических эффектов лекарственных средств, связанные с изменениями концентрации препарата в тканях, абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции действующего вещества и его метаболитов, очевидно, объясняют высокую частоту возникновения побочных эффектов у лиц старших возрастных групп. Так, у каждого шестого пожилого стационарного пациента развиваются нежелательные явления, что в четыре раза выше, чем у лиц молодого возраста [33]. При назначении антидементивных препаратов следует помнить и о лекарственном взаимодействии, поскольку 90% неинституализированных лиц старшей возрастной категории принимает по меньшей мере одно лекарственное средство ежедневно, существенная доля пожилых принимает от 6 до 8 препаратов каждый день. [5, 6, 7]. Изменение концентрации одного или нескольких принимаемых лекарственных средств может быть обусловлено их возможным взаимодействием на метаболизм и транспорт действующих веществ, что приводит к увеличению степени выраженности побочных эффектов. Таким образом, переносимость препарата является важным фактором выбора препарата для терапии лиц пожилого возраста.

К настоящему моменту накоплены достаточные сведения о переносимости мемантина. Так, только с 2002 по 2009 год его применение во всех завершённых и зарегистрированных клинических исследованиях составило около 4799 пациенто-лет, а расчетная длительность применения мемантина на основе данных о продажах с момента его регистрации до 2009 года превышала 4 миллиона пациентов [25]. В целом, рандомизированные клинические исследования продемонстрировали его хороший профиль безопасности. Результаты исследований 1784 больных, принимавших мемантин, и 1595 пациентов, получавших плацебо, установили, что сравниваемые группы достоверно не различаются по параметру «доля больных, у которых развились нежелательные явления».

[11, 8]. Все нежелательные явления в группе мемантина имели легкую или умеренную степень выраженности, при этом наиболее часто наблюдались головокружение (6,3% против 5,6%), головная боль (5,2% против 3,9%), запор (4,6% против 2,6%), сонливость (3,4% против 2,2%) и гипертония (4,1% против 2,8%). У лиц, принимавших мемантин, достоверно чаще наблюдалась венозная тромбоземболия, однако в исследованиях было зарегистрировано всего несколько таких случаев. С целью снижения ее риска рекомендуется контроль артериального давления и тщательное клиническое наблюдение больного. Следует соблюдать осторожность при применении мемантина у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или наличием факторов риска эпилепсии. Более низкие дозировки мемантина рекомендуется применять у лиц с почечной недостаточностью [11]. Мемантин хорошо переносится при одновременном назначении с другими медикаментозными средствами, что, очевидно, является его преимуществом с учетом целевой популяции пациентов, у которой полифармация, вероятно, является часто встречающимся явлением.

Нами было проведено 24-недельное открытое постмаркетинговое исследование эффективности и переносимости препарата нооджерон (мемантин) у больных, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера и при болезни Альцгеймера, смешанной с сосудистым заболеванием головного мозга. Результаты исследования эффективности препарата опубликованы нами ранее [3].

Для участия в исследовании было отобрано 44 амбулаторных пациента, обратившихся в отделение гериатрической психиатрии НМИЦ им. В.М. Бехтерева, соответствовавших диагностическим критериям МКБ-10 для деменции при болезни Альцгеймера, диагноз был подтвержден наличием нейровизуализационных признаков болезни Альцгеймера поданными МРТ или компьютерной томографии головного мозга. Другими критериями включения в данное исследование являлись наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; наличие у пациента лица, способного предоставить объективную информацию и его согласие на участие в исследовании; оценка по шкале MiniMentalStateExamination не более 19 баллов, оценка по шкале Хачински не более 4 баллов на момент включения в исследование. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, онкопатологии, выявление других клинически значимых неврологических или психических расстройств за исключением дисциркуляторной энцефалопатии 1-2 ст., выраженного сенсорного и моторного дефицита, затрудняющего объективную оценку интеллектуально — мнестических функций, одновременный прием других антидементивных препаратов. Прием сопутствующей терапии, в том числе психотропных препаратов допускался при наличии показаний в стабильной дозе на всем протяжении исследования.

Все пациенты после предварительного обследования и проверки на соответствие критериям включения и исключения и подписания информированного согласия начали принимать нооджерон 10 мг по рекомендованной производителем схеме начиная с 5 мг с повышением дозировки ежедневно в течение 4 недель до 20 мг/сут в два приема утром и днем. После достижения дозировки 20 мг пациенты продолжали принимать препарат на протяжении еще 20 недель. Таким образом, период наблюдения составил 6 месяцев, в течение которых оценка когнитивных функций, повседневного функционирования и наличия/отсутствия некогнитивных симптомов заболевания производилась 5 раз — до начала терапии нооджероном и через каждые полтора месяца, для чего пациенты приезжали в центр в сопровождении лица, предоставляющего информацию. На каждом визите осуществлялся контроль безопасности, выполнялась ЭКГ, лабораторные исследования, фиксировались нежелательные явления. Из 44 пациентов, начавших прием препарата в рамках исследовательской программы, все пять запланированных визитов посетил 31 человек. 13 пациентов отказались от участия в исследовании досрочно по различным причинам личного характера, в том числе в связи с переменной места жительства, изменением семейной ситуации, отсутствием возможности посещать центр.

Оценка динамики интеллектуально — мнестического функционирования проводилась при помощи шкал Mini Mental State Examination, шкалы оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера ADAS-Cog, оценка повседневной активности больных проводилась при помощи шкалы ADCS-ADL, выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции оценивалась с использованием шкалы NPI.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета SPSSStatistics 20.0, использовались методы непараметрической статистики, критерий Вилкоксона для связанных групп. В случае пропущенных данных наблюдался как LOCF анализ, так и анализ наблюдаемых случаев, однако результаты, полученные двумя различными способами, оказались сходными, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа наблюдаемых значений.

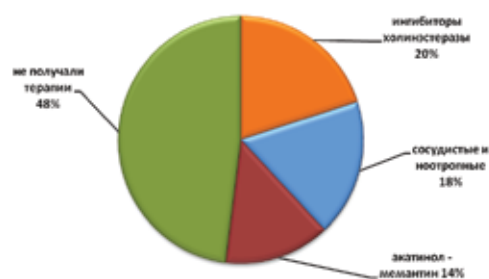
Характеристика выборки

Всего в исследование было включено 44 пациента (5 мужчин и 39 женщин), от 56 до 90 лет, удовлетворяющих заявленным критериям. Средний возраст пациентов составил 72,5 года +/- 7,96 лет. 66% участников исследования проживали в семье, 32% самостоятельно и регулярно навещались родственниками, проводившими с пациентами достаточно времени для предоставления объективной информации. 1 пациент проживал в социальном государственном учреждении общего типа и посещал институт в сопровождении друга. По уровню образования пациенты распределены

Диаграмма 1. Соответствие диагностическим критериям



Диаграмма 2. Предшествующая терапия



лись следующим образом: 43% имели высшее, 30% среднее специальное и 27% среднее образование.

Состояние всех пациентов соответствовало критериям диагностики болезни Альцгеймера: 4 пациента (9%) страдали болезнью Альцгеймера с ранним началом F00.0, 5 (11%) — болезнью Альцгеймера с поздним началом F00.1, у 35 (80%) помимо характерных для первично атрофического процесса нейровизуализационных признаков были выявлены также очаги лейкоареоза, в этом случае ставился диагноз смешанной (атипичная) болезни Альцгеймера F00.2. Диагнозы были установлены согласно диагностическим указаниям МКБ-10 [4] и критериям NINDS — ADRDA [22].

По данным анамнеза, 47,7% пациентов ранее не получали регулярной терапии деменции, 20,5% прежде принимали препараты группы ингибиторов холинэстеразы, однако были вынуждены отказаться от нее из-за развития побочных эффектов, 18,2% получали сосудистую и ноотропную терапию, 13,6% уже имели опыт применения акатинола мемантина, большинство из них (5 пациентов) прервали лечение из финансовых соображений (диаграмма 2).

Для оценки переносимости и безопасности препарата фиксировались нежелательные явления, связанные и не связанные с приемом препарата, проводился физикальный осмотр пациентов, при каждом визите пациента в центр осуществлялась запись ЭКГ и производился забор крови для биохимического анализа. Количественные показатели были проанализированы с применением методов непараметрической статистики для связан-

ных групп (критерий знаковых рангов Вилкоксона, двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана), при оценке качественных признаков использовался метод хи-квадрат.

Результаты

За период наблюдения было зарегистрировано два нежелательных явления, хронологически связанных с приемом препарата. В первом случае пациент отметил умеренно выраженные диспептические явления в первые три дня приема препарата, симптоматика купировалась самостоятельно и не потребовала дополнительных мер медицинского характера, в дальнейшем на протяжении шести месяцев приема препарата соответствующие жалобы не возобновлялись. Во втором случае пациентка пожаловалась на головную боль в затылочной области, возникшую на следующий день после планового повышения дозировки с 15 до 20 мг/сут. Через день пациентка самостоятельно снизила дозу до 15 мг, головные боли купировались. После визита 2 (через полтора месяца приема препарата) пациентке было рекомендовано повторно предпринять попытку повышения дозы, на этот раз жалоб на головные боли не было, прием препарата был продолжен в дозе 20 мг/сут до конца периода наблюдения. Оба нежелательных явления были расценены как вероятно связанные с приемом препарата.

При анализе электрокардиографических данных были выявлены различные нарушения сердечного ритма, представленные экстрасистолией, тахи- и брадикардией, АВ блокадой, нарушениями внутрисердечной проводимости. Острые ишемические процессы миокарда, выявленные на этапе отбора, являлись критерием невключения в исследование, у включенных пациентов за весь период наблюдения кардиоишемии выявлено не было. У 18 пациентов на протяжении всего периода наблюдения выявлялись признаки гипертрофии левого желудочка сердца.

Всего нарушения сердечного ритма были выявлены у 28 пациентов (64% выборки). На диаграмме 3 представлена структура выявленной патологии.

Нарушения внутрисердечной проводимости (полные и неполные блокады ножек пучка Гиса у 16 пациентов, удлинение интервала PQ у 4 пациентов) были выявлены у 18 пациентов, из них у 15 человек (34% выборки) — до начала приема препарата, у 7 пациентов данная патология выявлялась более чем на двух визитах за период наблюдения. На диаграмме 4 представлено количество пациентов с нарушениями проводимости сердца, выявленное на каждом визите.

Статистически значимыми оказались различия между количеством пациентов с данной патологией до начала приема препаратов и через три месяца приема (визит 3). Относительное снижение частоты встречаемости нарушений может быть связано с тем, что при выявлении отклонений от нормы пациенты направлялись к кардиологу для коррекции сопутствующей терапии.

Диаграмма 3. Количество пациентов с нарушениями сердечного ритма

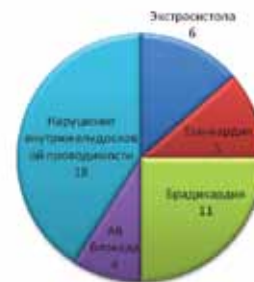
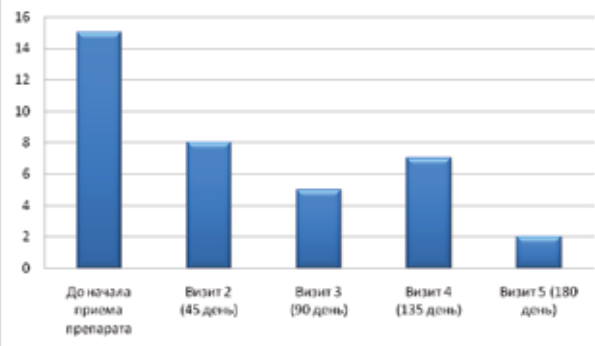


Диаграмма 4. Количество пациентов с нарушениями сердечной проводимости



У всех пациентов измерялись интервалы QRS, PQ, QTи QT-корригированный, при статистическом анализе с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок статистически значимых различий между данными показателями на каждом из визитов получено не было.

Атриовентрикулярная блокада 1 степени была выявлена у 4 пациентов — в одном случае до начала приема препарата, в одном — через 45 дней, у двух больных во время последнего визита. Все пациенты направлялись к кардиологу для обследования и лечения, на последующих визитах при записи ЭКГ данная патология не выявлялась.

Синусовые аритмии — тахикардия, брадикардия, экстрасистолия — были выявлены у 19 пациентов (43% выборки), из них у 10 больных патология была выявлена до начала приема препарата. На диаграмме 5 представлено количество пациентов с различными формами аритмии на каждом визите. При статистическом анализе выявленные колебания оказались незначимыми.

Помимо физикального осмотра, сбора жалоб и электрокардиографии каждому пациенту выполнялся биохимический анализ крови до начала приема препарата и раз в 45 дней в последующем. Средние показатели АЛТ, АСТ, мочевины, глюкозы и общего билирубина оказались в пределах референсного интервала и значимо не менялись в течение всего периода наблюдения. Обращает на себя внимание повышение среднего показателя холестерина венозной крови, у 24 пациен-

тов гиперхолестеринемия была выявлена до начала приема препарата, у 3 больных была обнаружена на последующих визитах. На диаграмме 6 представлены средние показатели концентрации холестерина в венозной крови в динамике, статистически значимых колебаний не выявлено.

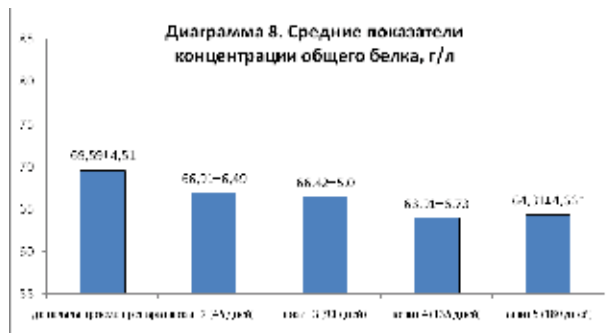
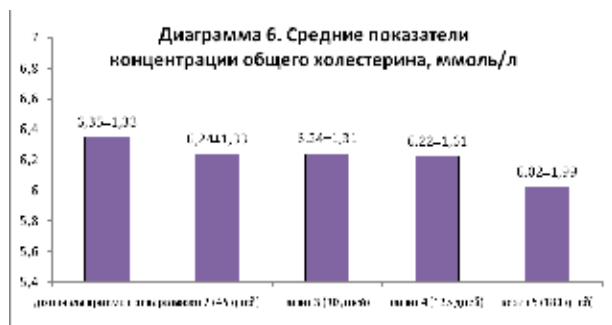
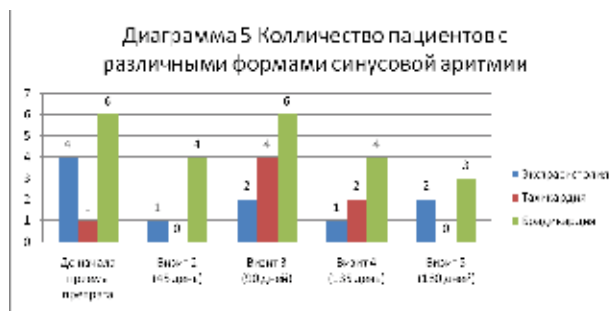
На диаграмме 7 представлены средние показатели концентрации креатинина в динамике на фоне приема препарата.

Статистически значимыми при $p < 0,05$ оказались отличая от исходного уровня показатели концентрации креатинина на визитах 3,4 и 5. Тем не менее, не смотря на статистически достоверный рост данного показателя, концентрация холестерина остается в пределах референсного интервала. Следует отметить, что повышение концентрации креатинина относительно нормы было выявлено у 4 пациентов, у 3 из них носило транзиторный характер и у 1 выявлялось на протяжении всего периода наблюдения без тенденции к повышению с течением времени.

Средние показатели концентрации общего белка в крови у обследованных пациентов в целом были близки к нижней границе нормы (диаграмма 8). У 23 пациентов было выявлено снижение данного показателя менее 65 г/л, у 5 из них — до начала приема препарата, у 6 больных такое снижение отмечено три и более раз за весь период наблюдения.

На диаграмме 8 представлена средняя концентрация общего белка в динамике, различия между показателями до начала исследования и через 6 месяцев — статистически достоверны при $p < 0,05$. Вопрос взаимосвязи снижения концентрации общего белка крови с приемом нооджерона требует дальнейшего исследования.

Таким образом, нооджерон продемонстрировал хорошую переносимость, несмотря на пожилой возраст принимавших его пациентов и высокую распространенность в выборке сопутствующих соматических заболеваний. В ходе исследования ни один из пациентов не был исключен из программы по причине развития побочных эффектов и не отказался принимать препарат. Частота развития нежелательных явлений, связанных с приемом нооджерона, (4,5% выборки) оказалась несколько ниже, чем в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных Tariot at al., 2004 [34] и Cosman at al., 2007 [9], у пациентов нашей выборки не встречались такие феномены, как сомноленция и спутанность сознания, описанные Tariot at al. (2004) и Cosman K.M. at al., (2007) как встречающиеся чаще в группе пациентов, принимавших мемантин, чем принимавших плацебо, что, вероятно, можно объяснить с меньшими размерами исследованной нами выборки. Нами не было выявлено ни статистически достоверного повышения частоты встречаемости кардиальной патологии у пациентов, принимавших исследуемый препарат, ни усугубления уже имеющейся симптоматики на фоне приема препарата в течение шести месяцев. Обнаруженные нами тенденции роста уровня креатини-



на крови дают основания рекомендовать мониторинг функции почек у принимающих препарат пациентов.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Чикина Е.С., Медников О.И. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. — «РМЖ». — 2005. — № 20. — Т. 18. — С. 96-102.
2. Белоусов Ю.В., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Социальные и экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. — Качественная клиническая практика. — 2009. — Т.1. — С.3-28.
3. Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г. Динамика когнитивного и социального функционирования пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне терапии антидементивными препаратами: результаты наблюдательного исследования. — Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2016. — № 4. — С.102-109.
4. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья». Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. Москва, 2013, 28 с. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Перевод на русский язык под редакцией: Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. — Всемирная организация здравоохранения. — Санкт-Петербург, «Адис». — 1994. — С.46.
5. Buck MD, Atreja A, Brunker CP, et al. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic health records. — *Am J Geriatr Pharmacother.* — 2009. — Vol.7. — P.84-92.
6. Chan DC, Chen JH, Kuo HK, et al. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(1):168-174.
7. Chrischilles E, Rubenstein L, Van Gilder R, Voelker M, Wright K, Wallace R. Risk factors for adverse drug events in older adults with mobility limitations in the community setting. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(1):29-34.
8. Corbett A., Francis P., Ballard C. Safety and Efficacy of Memantine Extended-Release in the moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27:164-172.
9. Cosman K., Boyle L.L., Porsteinsson A.P. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* (2007)8(2):203-214.
10. Deardorff WJ, Feen E, Grossberg GT. The use of cholinesterase inhibitors across all stages of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2015;32(7):537-47.
11. European Medicines Agency: Memantine hydrochloride—Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000463/WC500058763.pdf. 2012. Accessed Mar 2013.
12. Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Gatz G, Tennigkeit F, Gauthier S. 2009. Treatment effects of memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. 2009. *Alzheimers Dement* 5:369-374.
13. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(5):537-45
14. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* . 2008. 23:537-545.
15. Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with
16. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systemic review and meta-analysis. *Clin Intervent Aging.* 2008;3:211-225.
17. Herrmann N, Lanctôt KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimer Res Ther.* 2013;5(Suppl 1):S5.
18. Hill J, Fillit H, Thomas SK, Chang S: Functional impairment, healthcare costs and the prevalence of institutionalisation in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Pharmacoeconomics* 2006;24:265-280
19. Howe E: Improving the quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry (Edgmont)* 2008;5:51-56.
20. Ihl R, Frölich L, Winblad B., Schneider L., Burns A, MöLLER H.-Ü., WFSBP task force on treatment guidelines for alzheimer's disease and other dementias World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2011; 12: 2-32
21. Management of Alzheimer's Disease Clinical Medicine Insights: *Therapeutics* 2013;5 95-102
22. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984). «Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease». *Neurology.* 34 (7): 939-44.
23. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003154.
24. Molinuevo JL, Hernandez B: Assessment of the information provided by the medical specialist on Alzheimer's disease and that retained by the patient caregivers. *Neurologia* 2012;27:453-471

25. NICE Submission of Evidence: Memantine. Donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's Disease Submission of evidence prepared for the national institute for health and clinical excellence by lundbeck
26. Nizri, E.; Hamra-Amitay, Y.; Sicsic, C.; Lavon, I.; Brenner, T. Anti-inflammatory properties of cholinergic up-regulation: A new role for acetylcholinesterase inhibitors. *Neuropharmacology* 2006, 50, 540–547.
27. Nordberg A. Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006 Apr-Jun;20(2 Suppl 1):S12-8.
28. Rountree S. D., Chan W., Pavlik V. N., Darby E.J., Siddiqui S. Doody R. S. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease *Alzheimers Res Ther* 2009 1:7
29. Salloway S; Mintzer J; Weiner M.F; Cummings J. L Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease *Alzheimer and Dementia*, March 2008, Volume 4, Issue 2, Pages 65–79
30. Seltzer B. Is long-term treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitor therapy justified? *Drugs Aging.* 2007;24:881–890.
31. Shanks M, Kivipelto M, Bullock R, et al. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2439–2446.
32. Small G, Dubois B: A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2705–2713.
33. Tangiisuran B, Wright J, Van der Cammen T, Rajkumar C. Adverse drug reactions in elderly: challenges in identification and improving preventative strategies. *Age Ageing.* 2009;38(4):358–359.
34. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, January 21, 2004—Vol 291, No. 3: 317–324
35. Van der Steen JT. Dying with dementia: what we know after more than a decade of research. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: 37–55.
36. Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JE, et al. Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropics use: a study from the French national health care database. *Neuroepidemiology.* 2008;31:193–200.
37. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/ aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry.* 2008;69: 341–348.
38. Wimo A, Winblad B, Stoeffler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:327–340
39. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al.: Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 20–27.
40. Wolf-Klein G, Pekmezaris R, Chin L and Weiner J. Conceptualizing Alzheimer's disease as a terminal medical illness. — *Am J Hosp Palliat Care.* — 2007. — Vol.24. — P. 77–82.
41. Wolstenholme J, Fenn P, Gray A, Keene J, Jacoby R, Hope T: Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia. — *Br J Psychiatry.* — 2002. — Vol.181. — P.36–42.
42. World Health Organization. Dementia: a public health priority. — WHO. — 2012. (www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/).6
43. Zanetti O, Solerte SB and Cantoni F. Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). — *Arch Gerontol Geriatr.* — 2009. — Vol.49. — P. 237–243.

Сведения об авторах

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Бельцева Юлия Андреевна — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: beltsevaju@gmail.com

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: spbinstb@bekhterev.ru