

Проблемы долгосрочной терапии деменции

Залуцкая Н.М.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. В работе обсуждаются проблемы долгосрочной терапии деменции, приводятся сведения о факторах, играющих роль в формировании приверженности терапии больных, страдающих болезнью Альцгеймера, рассматриваются факторы, оказывающие влияние на организацию помощи дементным больным. Приводятся сведения о клинической и экономической эффективности применения акатинола мемантина и возможности улучшения приверженности лечению при применении его однократной суточной дозы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, антидементивные препараты, акатинол мемантин, приверженность, долгосрочная терапия

Problems of long-term therapy of dementia

Zalutskaya N.M.

V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg

Summary. The article discusses the problem of long-term therapy of dementia, provides information on factors playing a role in the formation of commitment to therapy in patients with Alzheimer's disease, discusses factors that influence the organization of care to patients with dementia. The article presents data on the clinical and economical effectiveness of akatinol memantine and opportunities to improve adherence to treatment at application of a once-daily memantine

Key words: Alzheimer's disease, dementia, antidementiv drug, akatinol memantine, adherence, long-term therapy

С увеличением продолжительности жизни и изменением структуры населения в сторону возрастания общего и относительного числа лиц старших возрастных групп деменция становится все более значимой медицинской и социальной проблемой во многих странах мира. Так, согласно прогнозам, к 2025 году в Великобритании общее количество болеющих превысит 1 млн. человек [11], а в США, Австралии, Швейцарии к 2050 году [72] ожидается трехкратное увеличение общей численности лиц, страдающих тяжелыми когнитивными нарушениями. В целом, число больных деменцией в мире удваивается каждые 20 лет и составит к 2020 году около 42,3 млн. человек [9], что, отчасти, обусловлено старением поколения периода послевоенного «бэби бума». Подобного же рода динамика характерна и для нашей страны [6].

Болезнь Альцгеймера — наиболее часто встречающийся вариант тяжелых когнитивных нарушений у лиц позднего возраста, на долю которого приходится 50-70% всех случаев деменции [10]. Как неизлечимое заболевание, характеризующееся неотвратимым нарастанием степени когнитивных нарушений, сокращающее продолжительность жизни и, в конечном итоге, приводящее к смерти [64, 70, 73], болезнь Альцгеймера оказывает кардинальное влияние на жизнь больных и привносит значительные трудности в существование членов их семей. Даже в странах с развитой системой социальной помощи около 60% пациентов с болезнью Альцгеймера продолжают проживать дома [17], и на одного больного, в среднем, приходится три «вовлеченных» родственника [56], вносящих материальный и нематериальный вклад

в организацию ухода. Так, в США в 2015 году 15.9 миллионов человек из числа родственников и друзей потратили 18.1 миллиардов часов на неоплачиваемую помощь дементным больным, расчетная экономическая ценность которой составляет 221,3 миллиарда долларов [74]. В США в результате сокращения рабочего времени или вынужденного увольнения в работы в связи с необходимостью ухода за больными попечители теряют, в среднем, около \$ 15 000 годового дохода [74]. В РФ основная нагрузка по уходу за лицами, страдающими деменцией, приходится на членов семьи, поскольку лишь один из 36 больных на умеренной и тяжелой стадии заболевания имеет возможность быть помещенным в стационарное учреждение социального обслуживания престарелых и инвалидов [2]. Большая часть средств на содержание лиц, страдающих деменцией, обеспечивается их родственниками [2], финансовое положение которых оказывается одним из основных обстоятельств, предопределяющих характер и уровень оказываемой помощи.

На уровне системы так называемых провайдеров медико-социальной помощи общими для всех стран мира факторами, детерминирующими объем и качество оказания услуг лицам, страдающим деменцией, являются экономические показатели. В государствах с низким уровнем дохода совокупность расходов, приходящихся на организацию помощи данной категории больных, составляет от 0,24%, в странах с высоким — до 1,24% ВВП [72]. Что касается Российской Федерации, то в 2005 г. затраты на содержание пациентов с деменцией (без учета стоимости лекарственной терапии) составили 74,8 млрд. рублей в год (по дан-

ным моделирования), причем большая часть этих средств обеспечивалась родственниками больных [2]. Можно констатировать, что существенная доля лиц, страдающих деменцией, в настоящее время не имеет возможности получения необходимого лечения и ухода, поскольку 58% больных проживает в странах с низким и средним уровнем дохода, причем число их будет расти, поскольку к 2050 году более 70% всех больных деменцией составят жители именно этих государств [72]. Вместе с тем, в Швейцарии, где общее число страдающих всеми видами тяжелых когнитивных нарушений составляет около 110 000 человек [45], на организацию их медицинского сопровождения и ухода ежегодно выделяется 6,9 миллиардов швейцарских франков [36], в оказании профессиональной помощи лицам, страдающим деменцией, в домах престарелых, больницах, частных праксисах и стационарах на дому принимают участие около 300 000 специалистов (врачи, медицинские сестры, психотерапевты, сиделки и проч.). В экономически стабильных европейских государствах распределение выделяемых средств таково, что 90 % общих расходов на лиц, страдающих деменцией, приходится на меры ухода [36].

Такое, казалось бы, вполне благополучное положение дел в государствах со стабильной экономикой должно было бы предполагать отсутствие существенных проблем рутинной диагностики, лекарственного обеспечения и организации помощи больным, страдающим тяжелыми когнитивными нарушениями. Тем не менее, в Швейцарии более 30 % случаев деменции остаются недиагностированными, состояние еще 30 % больных со сформированным синдромом деменции расценивается врачами лишь как «имеющее подозрение на ее наличие», и лишь треть пациентов имеет установленный диагноз [56]. Специфическую антидементивную терапию получает только один из четырех пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, и лишь один из пяти — специфические для деменции немедикаментозные виды помощи [56]. В Германии антидементивную терапию получают менее 26 % лиц, страдающих болезнью Альцгеймера [54], и только 13 % постояльцев домов престарелых, страдающих деменцией [26]. Основным фактором прекращения приема мемантина больными, проживающими на Тайване, является отсутствие подтверждения со стороны учреждения, предоставляющего медицинскую страховку [63]. Что касается нашей страны, то количество пролеченных в РФ в 2008 году больных, страдающих деменцией, составило всего около 17,4 тыс. человек при условии их 100% комплаентности, что означает, что из 1 млн. пациентов лечение получило всего около 1,6% [1]. Одна из основных причин такой очевидной недостаточности оказываемой помощи во всех странах — высокая стоимость собственно медицинских затрат, обусловленная, в первую очередь, дороговизной антидементивных препаратов, однако оценки этих расходов, как правило, не учитывают траты организаций государственного сектора, напрямую не относящихся

к сфере психического здоровья (например, социальных учреждений), равно как и расходы благотворительных и других негосударственных институтов, в первую очередь, семьи. Результаты научных исследований, напротив, обнаруживают общее снижение финансовых расходов при использовании антидементивных средств, в частности, мемантина, за счет уменьшения средств, необходимых для организации ухода за больными [68].

С учетом существующих проблем, Всемирная организация здравоохранения [72] 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. Однако общность ранних признаков болезни Альцгеймера с симптомами многих других заболеваний, обусловленная, очевидно, сходными нейропатологическими механизмами, трудности разграничения нормальных, связанных с возрастом изменений когнитивного функционирования и ранних проявлений слабоумия делают раннюю диагностику болезни Альцгеймера весьма затруднительной, а достигнутые в последние два десятилетия некоторые успехи в лечении этого заболевания отражают, тем не менее, весьма скромные результаты предпринимаемых медицинским сообществом усилий. Болезнь Альцгеймера остается неизлечимым заболеванием, и применение имеющихся в настоящий момент фармакологических средств для ее лечения является, к сожалению, по большей мере паллиативным мероприятием, позволяющим лишь несколько замедлить прогрессирование заболевания. Тем не менее, применение антидементивных препаратов позволяет стабилизировать или замедлить нарастание симптоматики болезни Альцгеймера [27, 41, 68]. оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и их опекунов [43, 31]. Пациенты, регулярно принимающие препараты в течение длительного временного промежутка, демонстрируют более высокие когнитивные, функциональные и общие показатели даже на стадии развернутой деменции [52]. Лица, придерживающиеся терапии более длительный период, получают больший шанс замедления или задержки прогрессирования симптомов заболевания и улучшения качества жизни [59, 31]. Кроме того, следствием откладывания момента институализации пациентов становится существенное уменьшение затрат на здравоохранение [71, 30].

Применение антидементивного препарата акатинола мемантина — неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов — продемонстрировало обратное развитие либо замедление когнитивного или функционального снижения у пациентов с болезнью Альцгеймера [41]. Его предполагает

мый механизм действия основан на уменьшении потенцированной глутаматом эксайтотоксичности, являющейся причиной повреждения и гибели нейронов. Рекомендованный стандартный режим дозирования предполагает прием препарата в начальной дозе 5 мг/сут с ее увеличением на 5 мг/сут еженедельно до достижения дозировки 20 мг/сут в 2 приема. Вместе с тем, диапазон терапевтических дозировок мемантина окончательно не ясен. Исследования продемонстрировали эффективность акатинола мемантина в отношении улучшения когнитивного функционирования при приеме 10 мг/сут, эффективность суточных дозировок выше 20 мг подробно не изучена, однако возможно достижение максимальной суточной дозы 30 мг. Возможна как монотерапия акатинолом мемантином, так и сочетание приема препарата с ингибиторами холинэстераз.

В большом количестве рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований получены доказательства эффективности акатинола мемантина при болезни Альцгеймера на стадиях умеренной и тяжелой деменции [67]. В мета-анализе Cochrane-института трех рандомизированных клинических исследований обнаружены его достоверные эффекты в отношении когнитивных функций, повседневной активности, психических и поведенческих симптомов у пациентов на стадии при умеренной и тяжелой деменции [41]. В мета-анализе шести рандомизированных клинических исследований у лиц, страдающих умеренной до тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера, в течение 24 недель, показано его значительное влияние на когнитивные функции, повседневную активность, общее клиническое впечатление, а также на психологические и поведенческие симптомов заболевания [69]. В Европе и США мемантин рекомендован для лечения деменции умеренной и тяжелой степени. Согласно инструкции по медицинскому применению для акатинола мемантина (10 мг), в РФ препарат имеет показания «Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести».

Хотя когнитивное и функциональное снижение являются главными показаниями к назначению акатинола мемантина, ряд исследований продемонстрировал улучшение настроения и уменьшение выраженности ажитации у пациентов на фоне его приема [66]. У пациентов с легкой степенью деменции применение мемантина продемонстрировало некоторые клинические преимущества, хотя эти результаты требуют проведения дополнительных клинических исследований [48]. Строгие рекомендации относительно длительности терапии мемантином не разработаны. Поскольку препарат выводится преимущественно через почки, у пациентов с нарушенной почечной функцией должны применяться более низкие дозировки. Препарат хорошо переносится, наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение, головная боль, седация, ажитация, неустойчивость походки, запор, возможно разви-

тие спутанности. Препарат подвергается частичному метаболизму в печени, однако микросомальный фермент CYP450 не играет существенной роли в метаболизме мемантина, ввиду чего лекарственные взаимодействия маловероятны [75]. При положительном эффекте хотя бы в одной сфере (когнитивной, функциональной, поведенческой), рекомендован многолетний прием акатинола мемантина при условии его удовлетворительной переносимости [4].

Эффективность любого лечения в существенной степени зависит от степени следования врачебным предписаниям — феномена, который предопределяется многими факторами. Исследования показали, что приверженность терапии у лиц пожилого возраста обусловлена верой в способность врача правильно поставить диагноз и выбрать подходящий вариант терапии, тестированием эффективности лечения в отношении снижения выраженности симптомов и побочных эффектов, а также собственными доминирующими убеждениями в отношении имеющегося заболевания [13]. Однако у больных, страдающих деменцией, степень следования врачебным предписаниям находится под влиянием еще целого ряда факторов, отражающих как своеобразие самого заболевания и фармакологических характеристик применяющихся антидементивных средств, так и особенности жизнеустройства пациента и, в существенной степени, точку зрения ухаживающих за ними лиц [47, 14]. С учетом хронического характера заболевания лица, страдающие болезнью Альцгеймера, особенно чувствительны к несоблюдению режима терапии [59].

Опубликованные к настоящему моменту данные о приверженности лечению и длительности приема антидементивных средств больными, страдающими БА, весьма противоречивы. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в США в период с 2006 по 2008 год, назначенные пероральные антидементивные препараты в течение 12-месячного периода наблюдения принимали только 58,2% из 3,091 пациентов с БА [19], при этом предикторами лучшей приверженности терапии были мужской пол, возраст ≥ 86 лет, а также использование лекарственных средств в дозах, соответствующих их нижним рекомендованным значениям [19]. Результаты канадского ретроспективного анализа приема препаратов из группы ингибиторов холинэстераз, в котором распределение препарата осуществлялось муниципальными службами, показали, что в течение 9-летнего периода 93,5 % больных принимали рекомендованное лекарственное средство. Следует отметить, что в этих исследованиях приверженность терапии оценивалась не на основании оценки фактически поступившего в организм количества медикаментозного средства, а лишь путем подсчета распределенных доз препаратов, что могло привести к завышению исследуемых показателей, в пользу чего свидетельствуют данные IMS Health, Institut für medizinische Statistik (2006), согласно которым к 365 дню приема препарата на терапии

ингибиторами холинэстераз в Австрии остается всего 4,24 % больных [32].

Следует отметить, что степень следования врачебным предписаниям — показатель крайне вариабельный и может существенно разниться у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера [55]. Одним из факторов, детерминирующих поиски помощи и степень следования назначениям врача, являются доминирующие убеждения в отношении заболевания, имеющиеся у больного. Непризнание наличия болезни резко снижает готовность пациентов выполнять медицинские предписания и нарушает их способность оценивать последствия несоблюдения режима терапии в отношении повседневного функционирования [18]. Пациенты с легкой и умеренной деменцией при болезни Альцгеймера, в особенности, с поздним началом [3] нередко вовсе не считают себя больными и оценивают свое состояние как «стабильное и улучшившееся» [20], что предопределяет их точку зрения в отношении приема лекарств и требует проведения психообразовательных мероприятий. Вместе с тем, у больных с ранним началом болезни Альцгеймера длительно сохраняется реакция на болезнь [3], что предполагает сохранность критики к имеющейся симптоматике.

Данные о распространенности анозонозии у больных БА обнаруживают существенный разброс показателей, так Agnew, Morris [7] обнаружили, что от 20 до 80% пациентов не признают у себя наличие болезни, при этом развитие анозонозии при болезни Альцгеймера ассоциировано с вовлечением в патологический процесс правых [12, 57, 65, 49] отделов лобной области [49, 65, 42, 35, 58]. Сведения о распространенности и мозговых коррелятах этого феномена у лиц с мягким когнитивным снижением (MCI) как возможной додементной стадии БА довольно скудны [62], имеются данные, что 54% лиц с MCI не признают у себя наличия проблем с памятью [62], распространенность анозонозии становится большей по мере прогрессирования БА [65, 60]. Неосознавание нарушений памяти у лиц с мягким когнитивным снижением рассматривается как возможный предиктор болезни Альцгеймера [28].

Наряду с представлениями о самой болезни, существенную роль в поддержании приверженности лечению пациентов с БА играют ожидания, имеющиеся у больных и ухаживающих за ними лиц, в отношении эффективности терапии, отражающие, как правило, надежды на существенное снижение уровня выраженности симптоматики и нивелирование имеющихся трудностей повседневного функционирования. Стабилизация же болезненного процесса не расценивается ими как достаточный результат лечения, что нередко приводит к снижению долгосрочной мотивации к приему антидементивных средств [40, 59].

На ранних стадиях деменции большинство пациентов принимает лекарства самостоятельно [22]. Прогрессирование болезни Альцгеймера и ухудшение состояния физического здоровья приводят к возникновению трудностей чтения и по-

нимания аннотаций препаратов и этикеток, что оказывает несомненное влияние на комплаенс [34, 61]. Существенные трудности привносит и необходимость приема лекарственных средств для терапии сопутствующих заболеваний ввиду возникающих сложных схем дозирования [21]. По мере увеличения возраста больного и прогрессирования заболевания растет степень выраженности физических, зрительных и когнитивных ограничений, имеющих непосредственное отношение к способности следовать режиму терапии, однако многие пациенты, не осознавая масштабы этих проблем, продолжают считать, что они в состоянии самостоятельно регулировать прием препаратов [16]. Вместе с тем, с самых начальных стадий БА ухаживающие родственники играют определенную роль в управлении терапией [22], при этом их мнение в отношении степени когнитивных нарушений пациента, в частности, завышения его способности правильно принимать прописанные лекарственные средства, особенно на ранних стадиях заболевания [22], детерминирует степень контроля приема лекарственных средств. В целом, 73% пациентов, страдающих БА, нуждаются в посторонней помощи при приеме лекарств [8].

Следует отметить, что 34 % т.н. кеагиверов — это лица, достигшие 65-летнего возраста, часто имеющие обусловленные этим снижение физических возможностей, ухудшение памяти, нарушения зрения, соматические заболевания, требующие приема лекарственных средств [59]. Примерно 12% лиц, обеспечивающих уход, сами обнаруживают признаки деменции, 20% получали лечение в связи с психическим расстройством, преимущественно, депрессией — состоянием, которое, как известно, может оказать существенное влияние на приверженность терапии [59, 50]. Все это, очевидно, и обуславливает те трудности, которые испытывают кеагиверы в отношении приема, распределения и безопасности терапии их страдающих болезнью Альцгеймера родственников [59]. Учитывая сложности и ограничения, с которыми сталкиваются ухаживающие лица, их личные предпочтения по режиму терапии и способу введения препарата оказывают опосредованное влияние на приверженность лечению.

Для улучшения следования врачебным предписаниям и максимального упрощения приема препарата разработаны стартовые упаковки акатинола мемантина, содержащие набор таблеток с разными дозировками для каждой недели, а также форма выпуска препарата (таблетки 20 мг), предоставляющая возможность его однократного приема в сутки, эффективность применения которой подтверждена в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [33]. 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 ухаживающим родственником. Кроме того, однократный прием

создает лишь одну пиковую концентрацию препарата в день, что улучшает переносимость терапии [33].

Хотя родственники, в целом, обнаруживают положительное отношение к фармакологическим методам терапии болезни Альцгеймера [51], однако их общая удовлетворенность лечением не коррелирует с когнитивным статусом пациента [44] и достоверно связана с изменениями в степени когнитивного снижения больного, вероятно, как фактора, детерминирующего нагрузку, приходящуюся на ухаживающее лицо [44]. Очевидно, что улучшение приверженности терапии может стать фактором, приводящим к снижению бремени болезни, выпадающей на попечителей [44]. Важным аспектом при этом являются обнаруживающиеся существенные различия в восприятии этиологии заболевания, патогенеза, дозировок препаратов, лечебных рекомендаций и соблюдения режима терапии у врачей и лиц, осуществляющих уход [43], что делает настоятельной необходимость оптимизации коммуникации между медицинским персоналом и родственниками больного. Частота и качество контакта между врачом и пациентом или ухаживающим лицом являются основными факторами, предопределяющими приверженность лечению [59, 43].

Важную роль в соблюдении режима терапии играют эффективность и переносимость принимаемого антидементивного средства. Так, доля австрийских пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, через 6 и 12 месяцев прекративших прием назначенных им средств для лечения деменции, составила 34,0 % и 58,5 % соответственно, однако у принимавших ривастигмин показатель обрыва терапии был наиболее высоким (67,3%), а у лечившихся мемантином — наиболее низким (45,0%) [25]. Снижение приверженности терапии, вероятно, является следствием наличия значимых побочных эффектов [15].

Существенным фактором, детерминирующим приверженность лечению и длительность терапии больных, страдающих БА, являются отношение и убеждения самих лечащих врачей. Так, Massoud et al. [38] обнаружили проблемы долгосрочной мотивации к терапии у врачебного персонала, обусловленные точкой зрения в отношении оценки эффективности имеющихся в распоряжении вра-

чей лекарственных средств: доктора, подобно родственникам, нередко не считают стабилизацию состояния большим успехом предпринимаемых ими усилий, что, несомненно, оказывает влияние на выбор терапевтической тактики. Так, если доля антидементивных средств во всем объеме прописанных неврологами препаратов больным болезнью Альцгеймера, составляет 49 %, то у семейных врачей этот показатель равняется всего 9 % [37]. В целом, антидементивную терапию получают менее 20 % пациентов [37] при одновременном избыточном назначении нейролептиков [24, 39].

Причины такого недостаточного или ошибочного ведения больных разнообразны, к ним можно отнести недостаточную осведомленность врачей о современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению болезни Альцгеймера (см. «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии болезни Альцгеймера» [5]), отрицание роли антидементивных средств как препаратов базовой терапии болезни Альцгеймера, в особенности, врачами первичного звена здравоохранения, недостатки и очевидные пробелы в учебных программах базового и постдипломного образования, позднюю диагностику деменций, недостаточность финансирования и скептическую оценку эффективности антидементивных препаратов [29] и многое другое.

Таким образом, долгосрочная терапия деменций представляет собой серьезную медицинскую, социально-психологическую и общественную проблему, от решения которой зависит качество оказания помощи пациентам, страдающим деменцией. Скептическое отношение к имеющимся в настоящее время в распоряжении врачей препаратам как со стороны родственников больных, так и со стороны медицинского персонала играет роль одного из ключевых факторов низкой приверженности терапии у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, следствием которой становится возрастание затрат на организацию ухода за больными и увеличение падающей не ухаживающее лицо нагрузки. Применение антидементивных препаратов, в частности, акинтола мемантина, приводит к уменьшению общих экономических затрат, что несомненно следует учитывать при разработке стратегии организации помощи пациентам, страдающим болезнью Альцгеймера.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. *Качественная клиническая практика*. — 2009. — №1. — С. 3-28.
2. Белоусов Ю.Б., Чикина Е.С., Медников О.И. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. — «РМЖ». — 2005. — № 20. — Т. 18. — С. 96-102.
3. Гаврилова С.И. Психические расстройства при первичных дегенеративных (атрофических) процессах головного мозга // *Руководство по психиатрии*. Под ред. А.С.Тиганова. — М.: Медицина. — 1999. — С. 57-117.
4. Любов Е. Б. Мемантин при болезни Альцгеймера: клиническая и экономическая позиции. *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2008.
5. 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.
6. Случевская С.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика и организация медико-социальной помощи психически больным пожилого возраста в Санкт-Петербурге: ав-

- тореферат дис. ... кандидата медицинских наук. — Санкт-Петербург. — 2008. — 28 с.
7. Agnew SK, Morris RG: The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: a review of the literature and a proposed model. — *Aging Ment Health*. — 1998. — Vol. 2. — P. 7–19.
 8. Alzheimer's Association and National Alliance for Caregiving. — National Survey. — 2004.
 9. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's Association, Alzheimer's & Dementia. — 2014. — Vol. 10, Issue 2.
 10. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures. — 2011. — www.alz.org
 11. Alzheimer's Society. Dementia UK: Update, Second Edition. — 2014. — 114 p.
 12. Antoine C, Antoine P, Guernonprez P, Frigard B: Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease (in French). — *Encephale*. — 2004. — Vol. 30. — P. 570–577.
 13. Banning M: Older people and adherence with medication: a review of the literature. *Int J Nurs Stud*. — 2008. — Vol. 45. — P. 1550–1561.
 14. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol*. — 2001. — Vol. 51. — P. 615–622.
 15. Bassil N, Grossberg GT: Novel regimens and delivery systems in the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. — 2009. — Vol. 23. — P. 293–307.
 16. Beckman AG, Parker MG, Thorslund M: Can elderly people take their medicine? *Patient Educ Couns*. — 2005. — Vol. 59. — P. 186–191.
 17. Bickel H: Epidemiologie dementieller Erkrankungen und ihre Auswirkungen auf das Sozial- und Gesundheitswesen. In: *Psychogeriatric in Europa — Modelle für Deutschland*. Rottenburg-Stuttgart: Akademie der Diözese. — 1995. — P. 7–16.
 18. Birks J, Harvey RJ: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. — 2006. — CD001190.
 19. Borah B, Sacco P, Zarotsky V: Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving orBlais L, Kettani FZ, Perreault S, Leroux JC, Forget A, Kergoat MJ: Adherence to cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. — 2009. — Vol. 57. — P. 366–368.
 20. Clare L, Goater T, Woods B. Illness representations in early-stage dementia: a preliminary investigation. — *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2006. — Vol. 21. — P. 761–767.
 21. Corsonello A., Pedone C., Lattanzio F., Lucchetti M., Garasto S., Carbone C., Greco C., Fabbietti P., Incalzi RA: Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. — *Ther Clin Risk Manag*. — 2009. — Vol. 5. — P. 209–216.
 22. Cotrell V., Wild K., Bader T.: Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. — *J Gerontol Soc Work*. — 2006. — Vol. 47. — P. 31–46.
 23. Dementia: An Austrian Cohort Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013. — Oct 9.
 24. Gadzhanova S., Roughead L., Mackson J.: Anticholinesterase duration in the Australian veteran population. *Aust NZ J Psychiatry*. — 2010. — Vol. 44. — P. 469–474.
 25. Haider B., Schmidt R., Schweiger C., et al. Medication Adherence in Patients With
 26. Hallauer J. Wirklichkeit der Pharmakotherapie bei Heimbewohnern mit Demenz — Ergebnisse einer neuen Felduntersuchung in 23 Pflegeheimen, *Krankenpflege Journal*. — 2005. — Vol. 43. — P. 206.
 27. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P., 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. — Vol. 3. — P. 211–225.
 28. Hanyu H., Sakurai H., Hirao K., Shimizu S., Iwamoto T.: Unawareness of memory deficits depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. — *J Am Geriatr Soc*. — 2007. — Vol. 55. — P. 470–471.
 29. Herrmann N., Binder C., Dalziel W., Smyth S., Camacho F.: Persistence with cholinesterase inhibitor therapy for dementia: an observational administrative health database study. — *Drugs Aging*. — 2009. — Vol. 26. — P. 403–407.
 30. Hill J., Fillit H., Thomas S.K., Chang S.: Functional impairment, healthcare costs and the prevalence of institutionalisation in patients with Alzheimer's disease and other dementias. — *Pharmacoeconomics*. — 2006. — Vol. 24. — P. 265–280.
 31. Howe E.: Improving the quality of life in patients with Alzheimer's disease. — *Psychiatry (Edmont)*. — 2008. — Vol. 5. — P. 51–56.
 32. IMS HEALTH, Institut fuer medizinische Statistik, Patientendatenbank Disease Analyzer, 2006 Cit. nach Jagsch Ch. Wo stehen wir in der Behandlung mit Antidementiva? Antidementive Therapie bei kognitiven Symptomen und Verhaltensstörungen bei Demenz. LSF Graz. Gerontopsychiatrischer Samstag. — 2010.
 33. Jones R.W., Bayer A., Inglis F., Barker A., Ravinder Ph. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease *Int. J. Geriatr. — Psychiatry*. — 2007. — Vol. 22. — P. 258–262.
 34. Kairuz T., Bye L., Birdsall R., Deng T., Man L., Ross A., Samarasingha I., Tautolo E.: Identifying compliance issues with prescription medicines among older people: a pilot study. — *Drugs Aging*. — 2008. — Vol. 25. — P. 153–162.
 35. Kashiwa Y., Kitabayashi Y., Narumoto J., Nakamura K., Ueda H., Fukui K.: Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. — *Psychiatry Clin Neurosci*. — 2005. — Vol. 59. — P. 697–704.
 36. Kraft E., Marti M., Werner S., Sommer H. Cost of dementia in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. — 2010. — 140: w13093 (Update: 2011).
 37. Kroger E., van Marum R., Souverein P., Egberts T.: Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment and determinants thereof in the Neth-

- erlands: a retrospective cohort study. — *Drugs Aging*. — 2010. — Vol. 27. — P. 663-675.
38. Massoud F., Belleville S., Bergman H., Kirk J., Chertkow H., Nasreddine Z., Joanne Y., Freedman M.: Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: part B, therapy. *Alzheimers Dement.* — 2007. — Vol. 3. — P. 283-291.
 39. Massoud F., Dorais M., Charbonneau C., Lescrauwaet B., Boucher J.M., LeLorier J.: Drug utilization review of cholinesterase inhibitors in Quebec. — *Can J Neurol Sci.* — 2008. — Vol. 35. — P. 508-509.
 40. Massoud F., Gauthier S.: Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. — *Curr Neuropsychopharmacol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 69-80.
 41. McShane R., Areosa S.A., Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — Vol. 16: CD003154.
 42. Michon A., Deweer B., Pillon B., Agid Y., Dubois B.: Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. — *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 1994. — Vol. 57. — P. 805-809.
 43. Molinuevo J.L., Hernandez B.: Assessment of the information provided by the medical specialist on Alzheimer's disease and that retained by the patient caregivers. — *Neurologia.* — 2012. — Vol. 27. — P. 453-471.
 44. Molinuevo J.L., Hernandez B.: Profile of the informal carer associated with the clinical management of the Alzheimer's disease patient refractory to symptomatic treatment of the disease. — *Neurologia.* — 2011. — Vol. 26. — P. 518-527.
 45. Monsch A.U., Bucla C., Hermelink M., Kressig R.W., Martensson B., Mosimann U., Muri R., Vogeli S., von Gunten A., Schweizer Expertengruppe Konsensus 2012 zur Diagnostik und Therapie von Demenkrankten in der Schweiz. — 2012.
 46. National Clinical Practice Guideline Number 42 National Collaborating Centre for Mental Health. A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. — *The British Psychological Society and Gaskell.* — 2007.
 47. Osterberg L., Blaschke T., Adherence to medication. — *N Engl J Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 487-497.
 48. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N., Ott B.R., Graham S.M., Olin J.T., McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. — *Am J Geriatr Psychiatry.* — 2006. — Vol. 14. — P. 704-715.
 49. Reed B.R., Jagust W.J., Coulter L.: Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. — *J Clin Exp Neuropsychol.* — 1993. — Vol. 15. — P. 231-244.
 50. Riepe M.W., Ibach B.: Neurological and psychiatric practitioners' views on Alzheimer's disease and treatment thereof. *Dement Geriatr Cogn Disord.* — 2008. — Vol. 26. — P. 541-546.
 51. Roberts J.S., Connell C.M.: Illness representations among first-degree relatives of people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* — 2000. — Vol. 4. — P. 129-136; discussion 127-128.
 52. 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. — Vol. 1. — P. 7.
 53. Ruof J. et al. Diffusion of innovations: treatment of Alzheimer's disease in Germany. — *Health Policy.* — 2002. — Vol. 60. — P. 59-66.
 54. Rychlik R. Gutachten ueber die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland Addendum Institut fuer Empirische Gesundheitsökonomie. — 2007. — 79 pp.
 55. Schwalbe O., Scheerans C., Freiberg I., Schmidt-Pokrzywniak A., Stang A., Kloft C.: Compliance assessment of ambulatory Alzheimer patients to aid therapeutic decisions by healthcare professionals. *BMC Health Serv Res.* — 2010. — Vol. 10. — P. 232.
 56. Schweizerische Alzheimervereinigung/gfs.bern. Leben mit Demenz in der Schweiz — Eckdaten 2 — Aktuelle Versorgung. Studie im Auftrag der Schweizerischen Alzheimervereinigung. — Bern. — 2004.
 57. Sedaghat F., Dedousi E., Baloyannis I., Tegos T., Costa V., Dimitriadis A.S., Baloyannis S.J.: Brain SPECT findings of anosognosia in Alzheimer's disease. — *J Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 21. — P. 641-647.
 58. Shibata K., Narumoto J., Kitabayashi Y., Ushijima Y., Fukui K.: Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* — 2008. — Vol. 435. — P. 7-10.
 59. 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. — Vol. 23. — P. 2705-2713.
 60. Starkstein S.E., Jorge R., Mizrahi R., Robinson R.G.: A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. — *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2006. — Vol. 77. — P. 719-725.
 61. Tordoff J.M., Bagge M.L., Gray A.R., Campbell A.J., Norris P.T.: Medicine-taking practices in community-dwelling people aged > or =75 years in New Zealand. *Age Ageing.* — 2010. — Vol. 39. — P. 574-580.
 62. Tremont G., Alosco M.L.: Relationship between cognition and awareness of deficit in mild cognitive impairment. — *Int J Geriatr Psychiatry.* — 2011. — Vol. 26. — P. 299-306.
 63. Tseng Ch., Yang Y.-H., Chen Ch.-H. Clinical adherence of taking memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease in Taiwan. *Alzheimer's and Dementia. j. of the Alzheimer's Ass.* — 2013. — Vol. 9, Issue 4, Supplement. — P. 881.
 64. van der Steen J.T. Dying with dementia: what we know after more than a decade of research. — *J Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 22. — P. 37-55.
 65. Vogel A., Hasselbalch S.G., Gade A., Ziebell M., Waldemar G.: Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. — *Int J Geriatr Psychiatry.* — 2005. — Vol. 20. — P. 238-246.
 66. Wilcock et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 stud-

- ies. *Journal of Clinical Psychiatry*. — 2008. — Vol. 69. — P. 341-348.
67. Wilkinson et al. *Analysis of the Effect of Memantine in Reducing the Worsening of Clinical Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease*. — *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. — 2007. — Vol. 24. — P. 138-145.
68. 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. — Vol. 21. — P. 327-340.
69. Winblad B., Jones R.W., Wirth Y., et al.: *Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials*. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 2007. — Vol. 24. — P. 20-27.
70. 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.
71. 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.
72. World Health Organization. *Dementia: a public health priority*.- WHO. — 2012. (www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/).6]
73. Zanetti O, Solerte SB and Cantoni F. *Life expectancy in Alzheimer's disease (AD)*. — *Arch Gerontol Geriatr*. — 2009. — Vol.49. — P.237-243.
74. <http://www.alz.org/facts/>.
75. <http://www.rxlist.com/namenda-drug/clinical-pharmacology.htm>

Сведения об авторе

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: nzalutskaya@yandex.ru