

Jak długo chorzy z łagodnym lub umiarkowanym otępieniem typu alzheimerowskiego utrzymują zdolności poznawcze i kontynuują leczenie inhibitorami cholinesterazy: narodowe badanie populacyjne

How long can patients with mild or moderate Alzheimer's dementia maintain both the cognition and the therapy of cholinesterase inhibitors: a national population-based study

Y. Sun^{1,2}, M.-S. Lai², C.-J. Lu¹, R.-C. Chen^{1,3}

¹Department of Neurology, En Chu Kong Hospital, Tajwan

²Institute of Preventive Medicine College of Public Health, National Taiwan University, Tajwan

³Taiwan Alzheimer's Disease Association, Taipei, Tajwan

Przedrukowano za zgodą z: *European Journal of Neurology* 2008; 15: 278-283

STRESZCZENIE

Celem badania była ocena czasu trwania leczenia z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy (AChEI, *acetylcholinesterase inhibitors*) oraz utrzymywania się funkcji poznawczych chorych. W badaniu wykorzystano dane zbiorcze pochodzące z Biura Narodowego Ubezpieczenia Zdrowotnego (BNHI, *Bureau of National Health Insurance*) Tajwanu z lat 2001-2004. Pacjentom z łagodną lub umiarkowaną chorobą Alzheimera przypisywano AChEI (donepezyl, riwastygminę, galantaminę). Zgodnie z zasadami wprowadzonymi przez BNHI w przypadku pogorszenia się wyniku w *Mini-Mental Status Examination* o ponad 2 punkty lub w klinicznej skali oceny demencji (CDR, *clinical dementia rating*) o 1 punkt w badaniu kontrolnym odbywającym się co pół roku kończono le-

czenie z zastosowaniem AChEI. W celu oceny okresu przyjmowania leku wykorzystano metodę Kaplana-Meiera ograniczoną do produktu. Do analizy czynników wpływających na przerwanie leczenia z zastosowaniem AChEI wykorzystano model regresji. Z przeprowadzonego badania wynika, że wśród pacjentów z łagodnym i umiarkowanym otępieniem typu alzheimerowskiego jest więcej kobiet. Kobiety w tej populacji są młodsze od mężczyzn. Średni czas trwania leczenia z zastosowaniem AChEI wynosił 432 dni. Jedynie u 9,6% pacjentów obserwowano utrzymywanie się stabilnego poziomu funkcjonowania poznawczego przy jednoczesnym stosowaniu leku przez ponad 3 lata. Odsetek przypadków przerwania terapii wśród starszych chorych (wiek ≥ 76 lat) był wyższy niż wśród osób młodszych ($p = 0,0009$). Średni okres leczenia z zastosowaniem AChEI wynosił około 14 miesięcy. Osoby w starszym wieku są bardziej zagrożone przerwaniem leczenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (2): 98-104

Słowa kluczowe: otępienie typu alzheimerowskiego, inhibitor cholinesterazy, okres leczenia

Adres do korespondencji: Dr Yu Sun

Department of Neurology, En Chu Kong Hospital, No. 399

Fuhsin Road, San-shia Town, Taipei 23702, Tajwan

tel.: 886 2 267 234 56 wew. 6657, faks: 886 2 267 309 20

e-mail: sunyu.jj.lu@gmail.com

Copyright © by *European Federation of Neurological Societies* (EFNS)

European Federation of Neurological Societies (EFNS) nie odpowiada

za poprawność tłumaczenia

Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 2, 98-104

Tłumaczenie: lek. Mariusz Siemiński

Wydanie polskie: Via Medica

Wprowadzenie

Otępienie typu alzheimerowskiego (AD, *Alzheimer's dementia*) to choroba będąca jednym z największych wyzwań medycyny, obarczając przy tym

pacjentów i ich opiekunów pod względem fizycznym, psychospołecznym oraz ekonomicznym. Znaczenie ekonomiczne choroby zwiększa się wraz z nasilaniem się upośledzenia funkcji poznawczych [1–3]. Wraz z publikowaniem wyników kolejnych prób klinicznych, w których wykazano wpływ inhibitorów acetylocholinesterazy (AChEI, *acetylcholinesterase inhibitors*) na funkcje poznawcze pacjentów z łagodnym i umiarkowanym AD [4, 5], zwiększała się liczba lekarzy stosujących te leki w celu spowolnienia postępu otępienia. Terapia ta była jednak dość kosztowna, co prowadziło do poważnego obciążenia Narodowego Budżetu Ochrony Zdrowia (*National Health Budget*). W kilku badaniach opracowano modele działające w symulowanych, długoterminowych kohortach pacjentów, których celem było oszacowanie efektywności kosztowej (*cost-effectiveness*) leczenia z zastosowaniem AChEI [6–10]. Do tworzenia takich farmakoekonomicznych modeli badawczych niezbędne są pewne założenia oraz dane dotyczące długoterminowego stosowania się do zaleceń lekarskich pochodzące z badań klinicznych i dane o odsetku pacjentów przerywających badanie. Odsetek chorych przestrzegających zaleceń lekarskich w dłuższym czasie w ściśle monitorowanych badaniach może być o wiele wyższy niż w badaniach prowadzonych w warunkach klinicznych. Ważne jest zdobycie naturalnych danych dotyczących utrzymywania się stabilnego poziomu funkcji poznawczych oraz kontynuowania terapii z zastosowaniem AChEI przez pacjentów z AD.

W opisywanym badaniu autorzy zgromadzili krajowe, populacyjne dane pochodzące z długotrwałej obserwacji na temat wszystkich pacjentów, u których rozpoznano łagodne lub umiarkowane AD, leczonych z zastosowaniem AChEI i regularnie poddawanych kontroli stanu funkcji poznawczych. Celami badania autorów były: ocena odsetka poszczególnych grup wiekowych i płci wśród pacjentów z łagodnym i umiarkowanym AD, którzy rozpoczynają terapię z zastosowaniem AChEI; oszacowanie czasu trwania terapii AChEI, po którym stwierdza się ciężkie stadium otępienia; ocena czynników wpływających na przebieg leczenia, takich jak rodzaj leku, wiek i płeć chorych; obliczenie całkowitego kosztu stosowania AChEI w ciągu całej terapii pojedynczego pacjenta.

Pacjenci i metody

Rozpoznanie łagodnego lub umiarkowanego stadium choroby Alzheimerera

Na Tajwanie wszystkie szpitale mają podpisane kontrakty ubezpieczeniowe z Biurem Narodowego

Ubezpieczenia Zdrowotnego (BNHI, *Bureau of National Health Insurance*). Leczenie otępienia z zastosowaniem AChEI jest finansowane przez BNHI, przy czym zachowane są rygorystyczne wymogi dotyczące płatności, wprowadzone w 2000 roku. U pacjentów przyjmujących AChEI wcześniej musi być rozpoznana łagodne lub umiarkowane AD, z kompletną dokumentacją zawierającą dane dotyczące objawów klinicznych, badań biochemicznych, wyników testów poznawczych i badań neuroobrazowych. Zgodnie z wymogami BNHI, w przypadku objawów otępienia występujących od 6 miesięcy rozpoznanie kliniczne musi być zgodne z kryteriami Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD–9, *International Classification of Diseases, 9th Revision*) lub Diagnostycznego i Statystycznego Podręcznika Schorzeń Psychiczych, (DSM-III, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised*) albo Narodowego Instytutu Chorób Neurologicznych i Udaru Mózgu — Stowarzyszenia Choroby Alzheimerera i Chorób Pokrewnych (NINDS-ADRDA, *National Institute of neurological and Communicative Disorders and Stroke — Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*). Inne przyczyny otępienia muszą zostać wykluczone. Wykluczeni z leczenia są także pacjenci z chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie.

Wynik w skali *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) powinien mieścić się w zakresie 10–26, a wynik w klinicznej skali oceny demencji (CDR, *clinical dementia rating*) powinien wynosić 1 lub 2. Do wymaganych badań biochemicznych krwi należą: badania w kierunku chorób wenerycznych, ocena funkcji tarczycy, pełna morfologia krwi obwodowej, wartość glikemii na czczo, stężenia: transaminazy glutamo-oksaloocetowej, transaminazy glutami-purynowej, azotu mocznika, kreatyniny, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. Poza stwierdzeniem objawów klinicznych oraz przeprowadzeniem badań funkcji poznawczych i biochemicznych należy również wykonać badania neuroobrazowe, takie jak tomografia komputerowa mózgu lub badanie rezonansu magnetycznego. Pacjenci ze starymi zmianami naczyniopochodnymi, wodogłowie, guzami mózgu lub innymi potencjalnymi przyczynami otępienia są wyłączeni z leczenia. Procedura diagnostyczna musi być przeprowadzona przez specjalistę neurologa bądź psychiatrę.

Zezwolenie na wypisanie recepty na AChEI

Po zakończeniu opisanego wyżej procesu diagnostycznego neurolog lub psychiatra składa wnio-

sek do BNHI z prośbą o pozwolenie na przepisanie AChEI. Pełne dane pacjentów są analizowane przez komisję ekspertów złożoną z neurologów i psychiatrów pracujących dla BNHI. Komisja ocenia dane dotyczące wywiadu, wyniki badań laboratoryjnych i neuroobrazowych oraz testów poznawczych. Jedynie ci pacjenci, którzy spełnili wszystkie kryteria, mogli przyjmować AChEI. Po rozpoczęciu leczenia chorych poddano regularnej kontroli, a testy do oceny funkcji poznawczych powtarzano co 6 miesięcy. Jeżeli wynik w MMSE uległ pogorszeniu o ponad 2 punkty lub wynik w CDR pogorszył się o jeden stopień w porównaniu z wartościami wyjściowymi, kończono leczenie finansowane przez BNHI.

Wyszukiwanie kodów leków i danych pacjentów

Pierwszym lekiem z grupy AChEI wprowadzonym na rynek tajwański był donepezyl (październik 1998 r.), następnie pojawiła się riwastygmina (kwiecień 2000 r.), a jako ostatnia — galantamina (styczeń 2003 r.). W celu wyszukiwania kodów leków wykorzystano panel danych pochodzących z dokumentacji BNHI. Kody leków klasyfikowano zgodnie z *American Hospital Formula System*. W dokumentacji występowało 7 rodzajów kodów farmaceutycznych odzwierciedlających różne dawki wymienionych wyżej AChEI, zarejestrowanych przez BNHI. Z danych panelowych, poprzez wyszukiwanie kodów leków, wybrano pacjentów stosujących poszczególne preparaty. W tej bazie danych możliwe było znalezienie informacji o wieku, płci chorych, początku i zakończeniu terapii, nazwie rynkowej stosowanego AChEI i jego dawkowaniu, koszcie leku oraz zmianach w jego stosowaniu w kolejnych miesiącach od 2001 do 2004 roku.

Analiza statystyczna

Pacjentów podzielono na 5 grup wiekowych. W celu oceny czasu trwania stosowania leku wykorzystano metodę ograniczonego produktu Kaplana-Meiera. Pacjenci wciąż przyjmujący lek byli włączani do badania pod koniec obserwacji, 31 grudnia 2004 roku. W celu porównania odsetków chorych w wieku poniżej 76 lat oraz 76 lat i więcej (mediana wieku populacji pacjentów) przerywających leczenie wykorzystano test *log-rank*. Przeprowadzono regresję proporcjonalnych hazardów Coxa, aby ocenić efekt przerywania leczenia AChEI, po dostosowaniu pod względem wieku, płci i konkretnych AChEI. Dla każdego pacjenta wyliczono całkowity koszt AChEI. Za istotną w analizach jednoimiennych

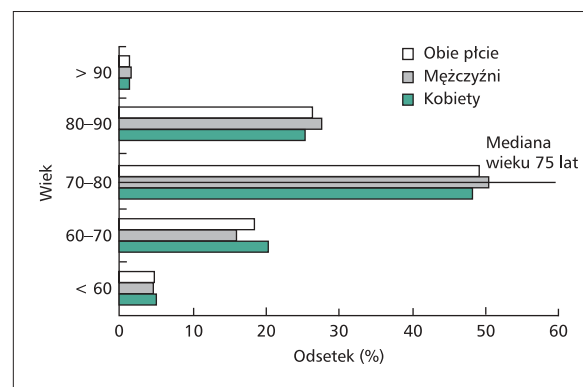
i wieloimiennych uznano wartość p poniżej 0,05. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu oprogramowania SAS 9.1.

Wyniki

Charakterystyka celów badania

Pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania i uzyskali pozwolenie BNHI na przyjmowanie AChEI, byli włączani do obserwacji. Niektórzy przerywali leczenie, jednocześnie pojawiali się wciąż nowi pacjenci. Całkowita liczba uczestników badania każdego roku zwiększała się i wynosiła odpowiednio: 2678, 4060, 5095 i 6529, w kolejnych latach od roku 2001 do 2004. Łącznie udział w badaniu wzięło 9877 osób, z przewagą kobiet ($p < 0,0001$). Odsetek kobiet każdego roku oscylował wokół 56%. Średni wiek wynosił $75 \pm 8,2$ roku. Średni wiek mężczyzn wynosił $75,7 \pm 8,3$ roku i był nieco wyższy niż średni wiek kobiet — $74,7 \pm 8$ lat ($p < 0,0001$). Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym AD mieli najczęściej 70–80 lat. Po zaklasyfikowaniu chorych do 5 grup wiekowych stwierdzono, że w młodszych grupach przeważają kobiety, natomiast w grupach powyżej 70. roku życia więcej jest mężczyzn (ryc. 1).

Liczebność pacjentów leczonych poszczególnymi AChEI była zróżnicowana. Fakt, że leki te nie były jednocześnie wprowadzone na rynek wpłynął na odsetek pacjentów przyjmujących dany preparat. Donepezyl wprowadzono wcześniej i był najczęściej stosowany — u 61,3% osób. Riwastygminę stosowano u 36,9% pacjentów. W 2003 i 2004 roku na rynku była obecna galantamina, lecz przyjmowało ją jedynie 1,75% chorych. Nie stwierdzono różnic związanych z płcią w doborze poszczególnych AChEI ($p = 0,29$).



Rycina 1. Odsetek pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych

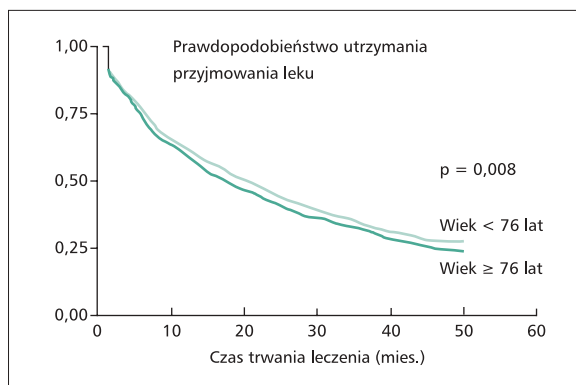
Tabela 1. Liczba i odsetek pacjentów poddanych różnie długo trwającej terapii inhibitorami acetylocholinesterazy (AChEI, *acetylcholinesterase inhibitors*) (n = 9877)

Całkowity czas trwania terapii	Liczba pacjentów	Odsetek (%)
≤ 3 miesiące	2012	20,37
> 3 miesiące, < 1/2 roku	1486	15,05
> 1/2 roku, < roku	2020	20,45
1–2 lata	2183	22,1
2–3 lata	1228	12,43
> 3 lata	948	9,6

Czas trwania terapii i związane z nim czynniki

Mimo że uzyskanie pozwolenia na stosowanie AChEI nie było łatwe, około 20% pacjentów dobrowolnie odrzuciło zalecenia lekarskie przed upływem 3 miesięcy. Po pół roku wszystkich pacjentów poproszono o poddanie się kontrolnym badaniom funkcji poznawczych, w tym z użyciem skal CASI/MMSE i CDR. Około 35% chorych nie było już leczonych, częściowo z powodu spontanicznego przerywania leczenia lub w wyniku zakończenia finansowania terapii przez BNHI w konsekwencji pogorszenia się stanu pacjenta o 2 punkty w MMSE lub o 1 stopień w CDR. Ponad połowa pacjentów (55%) nie była leczona rok później, a tylko u 9,6% kontynuowano leczenie przez ponad 3 lata, przy ciągłym podawaniu leku i utrzymywaniu funkcji poznawczych oraz zdolności do codziennego funkcjonowania (tab. 1). Średni czas trwania terapii wynosił 432 dni. Dzienny koszt terapii AD z zastosowaniem AChEI wynosił 110 dolarów tajwańskich (równowartość 2,3 euro). Przeciętny całkowity koszt stosowania AChEI u każdego chorego wynosił 47 593 dolarów tajwańskich (równowartość 992 euro, na podstawie kursu z 21.11.2007 r.), licząc od pierwszego do ostatniego dnia terapii.

W celu oceny czynników wpływających na czas trwania terapii przeanalizowano stosowanie różnych AChEI, płeć, wiek powyżej i poniżej 76 lat (ponieważ wiek 76 lat to mediana wieku w badanej populacji). Z użyciem testu *log-rank* stwierdzono, że u pacjentów w młodszym wieku rzadziej dochodziło do przerwania badania ($p = 0,0008$) (ryc. 2). Regresja proporcjonalnych hazardów wykazała, że starszy wiek (> 76 lat) był czynnikiem związanym ze skróceniem okresu terapii ($p = 0,001$). Płeć ($p = 0,07$) i wybór preparatu ($p = 0,62$) nie wpływały istotnie na czas trwania terapii. Biorąc pod uwagę fakt, że liczba chorych leczonych



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo utrzymania przyjmowania leku w ciągu 50 miesięcy obserwacji u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym AD, przyjmujących inhibitory acetylocholinesterazy (AChEI, *acetylcholinesterase inhibitors*) w latach 2001–2004, w odniesieniu do wieku pacjentów

galantaminą ($n = 173$) była zbyt mała, powtórzono analizę danych z pominięciem terapii tym lekiem. Wiek w takim modelu pozostawał jedynym istotnym, w porównaniu z płcią i wybranym preparatem, czynnikiem związanym z czasem trwania terapii ($p = 0,0006$).

Dyskusja

Badanie to jest pierwszym badaniem populacyjnym dotyczącym długotrwałej obserwacji leczenia z zastosowaniem AChEI u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym AD, w którym wzięto pod uwagę utrzymywanie funkcji poznawczych i codzienne funkcjonowanie chorych. W innych badaniach populacyjnych polegano na wyszukiwaniu kodów ICD z rejestrów chorych. W badaniu tym podstawą rozpoznania były ściśle kryteria oraz ocena komisji ekspertów, dzięki czemu było ono bardzo dokładne. Jest to także pierwsze badanie z tak dużą bazą danych pozwalającą zbadać strukturę wieku i płci w populacji pacjentów z łagodnym i umiarkowanym AD leczoną AChEI. Co więcej, wszyscy pacjenci w badanej grupie byli obserwowani i co pół roku poddawani testom funkcji poznawczych, co umożliwiło wczesne wykrycie odsetka chorych przerywających leczenie, a także pozwoliło określić czas trwania terapii i utrzymywania się funkcji poznawczych na stałym poziomie. Badanie to dostarcza danych z długotrwałej obserwacji osób otrzymujących AChEI.

W badaniu tym wykazano, że wśród pacjentów z łagodnym i umiarkowanym AD najliczniejsza była grupa osób w wieku 70–80 lat (49%). Dane z innych badań epidemiologicznych wskazują na

niewielki inny rozkład wieku w populacji chorych z AD [11–15]. Może to być wynikiem wykluczenia z tego badania osób z ciężkim otępieniem. W odniesieniu do płci należy stwierdzić, że AD jest częstsza wśród kobiet. Odsetek kobiet w populacji uczestniczącej w tym badaniu wynosił około 56%. Był niższy w porównaniu z innymi badaniami, w których odsetek kobiet wahał się od około 60% do ponad 70% w społeczeństwach zachodnich [15–17]. W opisywanym badaniu dowiedziano także, że średni wiek kobiet z AD był niższy niż średni wiek mężczyzn. Po analizie podziału pacjentów na 5 grup wiekowych okazało się, że kobiety przeważały w grupach młodszych, natomiast w grupach wiekowych powyżej 70. roku życia przeważali mężczyźni. Tę różnicę można częściowo wyjaśnić niższą umieralnością kobiet w młodszych grupach wiekowych [14]. Wiek chorych odnotowany w tym zbiorze danych odpowiada wiekowi, w którym rozpoczęto terapię AChEI. Nie jest to wiek, w którym wystąpiły objawy; informacja ta odzwierciedla moment, w którym zmiany i pogorszenie stanu funkcji poznawczych pacjenta oraz jego zachowania skłoniły rodzinę do szukania pomocy w szpitalu. Z rezultatów tego badania wynika także, że objawy wcześniej występują u kobiet niż u mężczyzn.

W tym ogólnonarodowym badaniu udowodniono, że przy aktualnej praktyce klinicznej wśród osób z AD odsetek pacjentów przerywających badanie jest dość wysoki. Odsetek chorych spontanicznie wycofujących się z leczenia i przerywających terapię w ciągu pierwszych 3 miesięcy wynosił aż 20%. Pół roku później z badania „wypadło” kolejne 15% pacjentów. W przypadku niektórych z nich wycofanie się z udziału w badaniu mogło wynikać z zaprzestania finansowania terapii przez BNHI, co było spowodowane odnotowaniem w dokumentacji chorego wyraźnej progresji otępienia, stwierdzonej w trakcie wykonywanych co pół roku testów dotyczących funkcji poznawczych. Po roku terapii odsetek pacjentów kontynuujących leczenie był niższy od 45%. Jedynie 9,6% chorych było leczonych przez ponad 3 lata — stale przyjmowali lek i utrzymywali funkcje poznawcze na stabilnym poziomie. Średni okres trwania terapii u wszystkich pacjentów wynosił około 14 miesięcy.

Analizując dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących AD, można zauważyć, że odsetek działań niepożądanych wahał się od 6% do 16%. Wyższe odsetki działań niepożądanych obserwowano w grupach pacjentów leczonych większymi dawkami AChEI [6, 18–22]. Odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu działań nie-

pożądanych wynosił 6–9% [6, 18–23]. Odsetek pacjentów przerywających terapię z jakiegokolwiek powodu w badaniach klinicznych wahał się od 19% do 33%, przy okresie leczenia wynoszącym od 3 miesięcy do 1 roku [6, 18–23]. Niektórzy chorzy „wypadali” z badania z powodu działań niepożądanych terapii, inni — z powodu chorób współwystępujących lub zgonów. Oczywistym faktem jest, że choroba Alzheimera istotnie skraca życie pacjentów w porównaniu z osobami bez tego schorzenia [24]. Odsetek zgonów w okresie 3-letnim wśród pacjentów z otępieniem wynosi 30–53% [6, 25]. Może to być jedna z głównych przyczyn niewielkiego odsetka osób kontynuujących leczenie przez 3 lata w badaniu autorów. Wszyscy pacjenci byli w podeszłym wieku i mieli zaburzenia funkcji poznawczych albo zachowania. Komplikuje to kwestię innych schorzeń przewlekłych, ponieważ chorzy z otępieniem często odmawiają (lub zapominają) przyjmowania leków i nie zgłaszają się do szpitala, co prowadzi do wyższej chorobowości i śmiertelności [25]. Poza tym niektórzy pacjenci na pierwszej wizycie mogli mieć umiarkowane otępienie, a nie łagodne stadium choroby, i z tego powodu mogło dojść do przerwania leczenia w wyniku widocznego uwstecznienia się funkcji poznawczych w krótkim czasie [26, 27].

W publikacjach poświęconych danym pochodzącym z badań farmakoekonomicznych [2, 3, 7, 9, 10, 28] informacje o odsetku pacjentów z chorobą Alzheimera przerywających leczenie z zastosowaniem AChEI opierają się na danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych [6, 18–23]. W badaniu Neumanna i wsp. [9] zakładany odsetek przerwanych terapii wynosił 4% w każdym 6-tygodniowym cyklu (ok. 8% na 3 mies.) i 0–8% w analizie czułości. Wartości te są niższe niż odsetek przypadków spontanicznego przerwania leczenia w ciągu 3 miesięcy (20%). Wynika z tego, że w eksperymentalnie zaplanowanych randomizowanych badaniach klinicznych przestrzeganie zaleceń jest ściślejsze, a odsetek przypadków przerwania leczenia niższy niż w badaniach populacyjnych. Może to wynikać z wyboru pacjentów oraz uwagi, jaką poświęca się choremu podczas randomizowanych prób klinicznych [29]. Ponadto w większości badań farmakoekonomicznych wykorzystywano symulację długotrwale leczonej kohorty pacjentów w celu oceny efektywności kosztowej AChEI [6–10, 30–37]. Modelowe okresy trwały od 0,5 roku do 10 lat [3, 7]. W większości z cytowanych wyżej badań nie zgromadzono danych pochodzących z długotrwałych badań klinicznych ani informacji

z odległej obserwacji pacjentów, w celu precyzyjnego oszacowania odsetka przypadków przerwania leczenia [6–8, 30–37]. Brak danych z odległej obserwacji jest najważniejszą przyczyną niepewności przy szacowaniu efektywności kosztowej. Niepewność ta jest wprowadzana do modelu przy formułowaniu założeń. Omawiane badanie dostarcza odległych danych dotyczących kontynuowania terapii z zastosowaniem AChEI przez pacjentów z łagodnym i umiarkowanym AD. Wykazano w nim niski odsetek pacjentów kontynuujących leczenie przez ponad 3 lata. Wynika to z częstego przerywania przyjmowania leku w tej starzejącej się populacji oraz z restrykcyjnych kryteriów dotyczących finansowania leczenia tylko u osób dobrze reagujących na lek.

Autorzy wykazali w swoim badaniu, że przerywanie leczenia nie wiąże się z płcią ani rodzajem stosowanego AChEI. Istotnym czynnikiem ryzyka przerwania terapii był zaawansowany wiek. Może to wynikać z częstszego występowania innych chorób oraz z bardziej nasilonych objawów otępienia [24, 25]. Przy tajwańskiej polityce ubezpieczeniowej i ograniczonym budżecie systemu ochrony zdrowia AChEI można było stosować jedynie u osób, które dobrze zareagowały na leczenie i utrzymywały stabilny poziom funkcji poznawczych. Przy takiej polityce i wysokim odsetku osób przerywających terapię farmakologiczny koszt AChEI w przeliczeniu na jednego pacjenta za cały okres terapii wynosił około 47 593 dolarów tajwańskich (równowartość 992 euro).

Ograniczeniem tego badania jest fakt, że nie można było ustalić rzeczywistych i dokładnych przyczyn „wypadania” pacjentów z badania lub przerywania terapii AChEI. Wykorzystana baza danych uniemożliwiła poznanie chorób współwystępujących i śmiertelności wśród pacjentów. Ponieważ autorzy wykorzystali w badaniu dane zbiorcze, nie mogli zmierzyć stopnia stosowania się chorych do zaleceń lekarskich. Nie wiadomo także, czy pacjenci rzeczywiście przyjmowali regularnie lek, chociaż co miesiąc otrzymywali refundację leczenia. Co więcej, autorzy nie mogli na podstawie informacji z bazy danych określić dokładnych wyników uzyskanych przez pacjentów w testach funkcji poznawczych. W skali MMSE wszyscy chorzy uzyskali wynik w zakresie 10–26 punktów, a w CDR — 1–2. Mimo to w badaniu mogli wziąć udział pacjenci z bardzo szerokim spektrum zaburzeń otępiennych. Odsetek osób „wypadających” z badania mógł zależeć od ciężkości upośledzenia funkcji poznawczych, czego nie można było poddać analizie w tym badaniu.

Podsumowując, w populacji chorych z łagodnym i umiarkowanym AD przeważały kobiety. Były one młodsze niż leczeni mężczyźni. Z powodu częstych przypadków przerwania leczenia w tej starzejącej się populacji oraz restrykcyjnych ograniczeń dotyczących finansowania terapii tylko u pacjentów dobrze reagujących na lek, odsetek osób kontynuujących leczenie z zastosowaniem AChEI jest niski. Przed przejściem choroby w ciężkie stadium jedynie 9,6% pacjentów było leczonych przez ponad 3 lata, z ciągłą refundacją leczenia i utrzymywaniem stabilnego poziomu funkcji poznawczych oraz codziennego funkcjonowania. Przeciętny czas trwania terapii z zastosowaniem AChEI wynosił około 14 miesięcy. W przypadku osób starszych zagrożenie przerwania leczenia było większe.

PIŚMIENNICTWO

1. Jonsson L., Eriksdotter Jonhagen M., Kilander L. i wsp. Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 21: 449–459.
2. Wimo A., Winblad B. Economic aspects on drug therapy of dementia. *Current Pharmaceutical Design* 2004; 10: 295–301.
3. Jonsson L. Pharmacoeconomics of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 1025–1037.
4. Clegg A., Scott D.A., Sidhu M., Hewitson P., Waugh N. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer. *Health Technology Assessment* 2001; 5: 1–195.
5. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P., van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *British Medical Journal* 2005; 331: 321–327.
6. Stewart A., Phillips R., Dempsey G. Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998; 13: 445–453.
7. Wimo A. Cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a review with methodological considerations. *Drugs and Aging* 2004; 21: 279–295.
8. O'Brien B.J., Goeree R., Hux M. i wsp. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999; 47: 570–578.
9. Neumann P.J., Hermann R.C., Kuntz K.M. i wsp. Costeffectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1138–1145.
10. Migliaccio-Walle K., Getsios D., Caro J.J., Ishak K.J., O'Brien J.A., Papadopoulos G. Economic evaluation of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in the United States. *Clinical Therapeutics* 2003; 25: 1806–1825.
11. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. i wsp. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.
12. Lee C., Chang S., Su C. Neuroepidemiological study in Ilan, Taiwan (NESIT): an epidemiological survey of dementia in a rural area. *Acta Neurologica Taiwanica* 1997; 6: 27–35.
13. Liu H.C., Lin K.N., Teng E.L. i wsp. Prevalence and subtypes of dementia in Taiwan: a community survey of 5297 individuals. *Journal of the American Geriatrics Society* 1995; 43: 144–149.
14. Brookmeyer R., Gray S., Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health* 1998; 88: 1337–1342.
15. Rice D.P., Fillit H.M., Max W., Knopman D.S., Lloyd J.R., Duttgupta S. Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective. *The American Journal of Managed Care* 2001; 7: 809–818.
16. Menzin J., Lang K., Friedman M., Neumann P., Cummings J.L. The economic cost of Alzheimer's disease and related dementias to the California Medicaid program ("Medi-Cal") in 1995. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 1999; 7: 300–308.

17. Weiner M., Powe N.R., Weller W.E., Shaffer T.J., Anderson G.F. Alzheimer's disease under managed care: implications from Medicare utilization and expenditure patterns. *Journal of the American Geriatrics Society* 1998; 46: 762–770.
18. Rogers S.L., Farlow M.R., Doody R.S., Mohs R., Friedhoff L.T. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50: 136–145.
19. Rosler M., Anand R., Cicin-Sain A. i wsp. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *British Medical Journal* 1999; 318: 633–638.
20. Farlow M., Anand R., Messina J. Jr, Hartman R., Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *European Neurology* 2000; 44: 236–241.
21. Tariot P.N., Solomon P.R., Morris J.C., Kershaw P., Liliensfeld S., Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2269–2276.
22. Brodaty H., Corey-Bloom J., Potocnik F.C., Truyen L., Gold M., Damaraju C.R. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2005; 20: 120–132.
23. Winblad B., Engedal K., Soininen H. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489–495.
24. Aguero-Torres H., Fratiglioni L., Winblad B. Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998; 13: 755–766.
25. Martin D.C., Miller J.K., Kapoor W., Arena V.C., Boller F. A controlled study of survival with dementia. *Archives of Neurology* 1987; 44: 1122–1126.
26. Clarke M., Jagger C., Anderson J., Battcock T., Kelly F., Stern M.C. The prevalence of dementia in a total population: a comparison of two screening instruments. *Age and Ageing* 1991; 20: 396–403.
27. Holmes C., Lovestone S. Long-term cognitive and functional decline in late onset Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Age and Ageing* 2003; 32: 200–204.
28. Foster R.H., Plosker G.L. Donepezil. Pharmacoeconomic implications of therapy. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 99–114.
29. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 487–497.
30. Caro J.J., Getsios D., Migliaccio-Walle K., Raggio G., Ward A. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) based on need for full-time care. *Neurology* 2001; 57: 964–971.
31. Fenn P., Gray A. Estimating long-term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 165–174.
32. Ward A., Caro J.J., Getsios D., Ishak K., O'Brien J., Bullock R. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2003; 18: 740–747.
33. Garfield F.B., Getsios D., Caro J.J., Wimo A., Winblad B. Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease (AHEAD): treatment with galantamine in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 629–637.
34. Getsios D., Caro J.J., Caro G., Ishak K. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): galantamine treatment in Canada. *Neurology* 2001; 57: 972–978.
35. Jonsson L., Lindgren P., Wimo A., Jonsson B., Winblad B. The cost-effectiveness of donepezil therapy in Swedish patients with Alzheimer's disease: a Markov model. *Clinical Therapeutics* 1999; 21: 1230–1240.
36. Hauber A.B., Gnanasakthy A., Mauskopf J.A. Savings in the cost of caring for patients with Alzheimer's disease in Canada: an analysis of treatment with rivastigmine. *Clinical Therapeutics* 2000; 22: 439–451.
37. Caro J.J., Salas M., Ward A., Getsios D., Mehnert A. Economic analysis of galantamine, a cholinesterase inhibitor, in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease in the Netherlands. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2002; 14: 84–89.