

СОЦІАЛЬНИЙ МАРКЕТИНГ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.1:167/168:351.84:615.12:338.5

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.24.330>М. С. ФЕДОТОВА¹, Г. Л. ПАНФІЛОВА², Л. В. ТЕРЕЩЕНКО², М. І. ВЕЛЯ¹, Ю. В. КОРЖ²¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА РАЦІОНАЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕМАНТИНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ІНГІБІТОРАМИ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ У ЛІКУВАННІ ДЕМЕНЦІЇ ВНАСЛІДОК ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В УКРАЇНІ

Мета – фармакоекономічна оцінка раціональності застосування мемантину та його комбінацій з інгібіторами ацетилхолінестерази у лікуванні деменції внаслідок хвороби Альцгеймера в Україні.

Матеріали та методи: історичний, аналітико-порівняльний, системний, графічний, логічний, гіпотетико-дедуктивний, а також маркетинговий, фармакоекономічний та математико-статистичний методи аналізу. Фармакоекономічні дослідження проводилися з використанням методу «витрати – ефективність». Розраховувалися показники CER та ICER для схем лікування деменції внаслідок хвороби Альцгеймера, що містять мемантин та його комбінацій з інгібіторами ацетилхолінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін) у режимі 12 та 24 тижнів їх застосування. У фармакоекономічному аналізі застосувалися дані клінічної ефективності схем лікування деменції внаслідок хвороби Альцгеймера, які представлені у Cochrane library (ID Number: CN-01071444; Accession Number: PUBMED 25932260e).

Результати дослідження. Установлено, що, незважаючи на клінічні переваги використання схеми мемантин + галантамін, які були доведені науковцями за шкалою MMSE, раціональним є застосування схеми мемантин + ривастигмін ($CER_1 = 23,13$ та $CER_2 = 34,57$ дол. США/одиночку приросту ефективності). Клініко-економічні переваги застосування схеми мемантин + галантамін у лікуванні хворих на деменцію внаслідок хвороби Альцгеймера були доведені у режимі 12 та 24 тижнів (шкала MMSE). У разі використання шкали AADL раціональним, з позиції економічного використання ресурсів, у режимі 12 тижнів лікування хворих менш витратним є застосування схеми мемантин + ривастигмін ($CER_1 = 18,30$ дол. США/одиночку зниження показника за шкалою AADL), а у режимі 24 тижнів – схема мемантин + плацебо ($CER_2 = 37,58$ дол. США/одиночку зниження за шкалою AADL).

Висновки. Результати досліджень можуть бути використані у формуванні закупівель ліків, які здійснюються спеціалізованими закладами охорони здоров'я за умов обмеженого бюджетного фінансування та зростання потреб психоневрологічних хворих у ефективній медичній та фармацевтичній допомозі.

Ключові слова: деменція; інгібітори ацетилхолінестерази; мемантин; фармакоекономічна оцінка; хвороба Альцгеймера.

M. S. FEDOTOVA¹, H. L. PANFILOVA², L. V. TERESHCHENKO², M. I. VELIA¹, I. V. KORZH²¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv

THE PHARMACOECONOMIC ASSESSMENT OF THE RATIONALITY OF THE USE OF MEMANTINE AND ITS COMBINATIONS WITH ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF DEMENTIA IN ALZHEIMER'S DISEASE IN UKRAINE

Aim. To conduct the pharmacoeconomic assessment of the rationality of using memantine and its combinations with acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in Ukraine.

Materials and methods. Historical, analytical and comparative, systematic, graphic, logical, hypothetical-deductive, as well as marketing, pharmacoeconomic, and mathematical and statistical methods of analysis were used. The pharmacoeconomic studies were conducted using the cost-effectiveness method. CER and

ICER indicators were calculated for dementia treatment regimens in Alzheimer's disease containing memantine and its combinations with acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine) in the period of 12 and 24 weeks of their use. The pharmacoeconomic analysis used data on the clinical effectiveness of dementia treatment regimens in Alzheimer's disease presented in the Sochrane library (ID Number: CN-01071444; Accession Number: PUBMED 25932260e).

Results. It was found that despite the clinical advantages of using the memantine+galantamine regimen proven by scientists according to the MMSE scale, the use of the memantine+rivastigmine regimen seemed to be rational (CER₁ = 23.13 and CER₂ = 34.57 USD/unit of increased efficiency). The clinical and economic benefits of using the memantine+galantamine regimen in the treatment of dementia patients with Alzheimer's disease were proven in the 12- and 24-week regimen (MMSE scale). In the case of using the AADL scale, it was rational, from the point of view of economical use of resources, in the 12-week regimen of treating patients, the use of the memantine + rivastigmine regimen was less expensive (CER₁ = 18.30 \$/unit of AADL score reduction), while in the 24-week regime it was the memantine + placebo regimen (CER₂ = \$37.58 \$/unit of AADL score reduction).

Conclusions. The research results presented can be used in forming drug purchases carried out by specialized healthcare institutions under the conditions of limited budget funding and growing needs of psychoneurological patients in effective medical and pharmaceutical care.

Key words: dementia; acetylcholinesterase inhibitors; memantine; pharmacoeconomic assessment; Alzheimer's disease.

Постанова проблеми. Планомірне старіння населення світу та збільшення середньої тривалості життя вносять певні корективи у фінансове забезпечення охорони здоров'я та в організацію надання людям похилого віку медичної та фармацевтичної допомоги [1, 2]. За останні десятиріччя у структурі психоневрологічних захворювань різних країн світу деменція внаслідок хвороби Альцгеймера (ХА) демонструє темпи зростання, що обумовлено дією комплексу факторів. Відсутність у науковій спільноті чіткого бачення патогенетичних механізмів розвитку деменції внаслідок ХА обумовлює труднощі у ранній діагностиці зазначеної патології [3, 4], а також призводить до значних фінансових втрат у національних системах охорони здоров'я [5, 6]. Непомірний фінансовий тягар, який пов'язано з організацією надання ефективної медичної та фармацевтичної допомоги зазначеним хворим протягом всього життя, а також необхідність соціальної реабілітації членів їх родин та опікунів унаслідок їх психоемоційного перенавантаження формують об'єктивні передумови задля розгляду питань раціонального використання обмежених ресурсів охорони здоров'я у будь-якій країні.

Основним методом лікування деменції внаслідок ХА є фармакотерапія, яка ґрунтується на застосуванні препаратів, що сприяють усуненню когнітивних та некогнітивних порушень у поведінці хворих [7-9]. Аналіз даних клінічних протоколів лікування деменції внаслідок ХА, які представлені у відкритому інформаційному просторі, дав змогу стверджувати таке. У науковій спільноті

на сьогодні сформована консолідована думка стосовно необхідності застосування у фармакотерапії когнітивних порушень поведінки хворих на деменції внаслідок ХА ліків із групи N06DA – Інгібітори ацетилхолінестерази (АХЕ) та мемантину [10]. Зазначені препарати представлені також й у фармацевтичній складовій «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги. Деменція» (далі – клінічний протокол), затвердженого наказом МОЗ України від 19.07.2016 р. № 736 [11]. Незважаючи на наявність певних успіхів у клінічних випробуваннях нових ліків, які, на думку науковців, свідчать про можливість революційних проривів у лікуванні деменції внаслідок ХА [12-14] «золотим стандартом» у фармакотерапії цієї тяжкої патології залишаються інгібітори АХЕ та мемантин. Тому, враховуючи необхідність запровадження механізмів раціонального використання обмежених ресурсів вітчизняної охорони здоров'я, особливо за умов воєнного стану питання фармакоеконімічної оцінки застосування схем лікування хворих на деменцію внаслідок ХА з використанням зазначених препаратів є актуальним та має соціально-економічне значення.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Питання оцінки клінічної ефективності використання мемантину, інгібіторів АХЕ та їх комбінацій у лікуванні хворих на деменцію внаслідок ХА розглядалися вченими ще з кінця минулого сторіччя [5, 16, 17]. За даними мета-аналізів, наявних у відкритому

інформаційному просторі, можна стверджувати, що найвища активність наведених результатів припадає на період 2003-2008 рр., а останні дані клінічних досліджень датовані 2015 роком [18-21].

Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і ліків США (Food and Drug Administration – FDA) у лікуванні хворих на деменцію внаслідок ХА схвалено чотири препарати із групи N06DA – інгібіторів ацетилхолінестерази. Це донепезил, ривастигмін, галантамін і такрин. Останній з препаратів майже не використовується унаслідок гепатотосичності [5]. Мемантин, як представник цієї ж групи психоаналептиків, підгрупи інші препарати, що застосовують у разі деменції (N06DX), був схвалений FDA для клінічного застосування за помірного та тяжкого перебігу деменції внаслідок ХА тому, що мав переконливі докази клінічної ефективності [22, 23]. Як вказувалось раніше, всі зазначені препарати, окрім такрину, рекомендовані вітчизняним клінічним протоколом у лікуванні деменції внаслідок ХА [11].

У 2018 році у виданні «Expert Opin Pharmacother» були наведені результати аналізу даних фармакоекономічних досліджень застосування препаратів мемантину та інгібіторів АХЕ. У пошуку даних науковцями були використані видання, що індексуються в PubMed (Medline), Cochrane Library і Web of Science за період з 1 січня 1995 року по 10 лютого 2018 року. Авторами було зазначено, що дослідниками здебільшого була доведена клінічна ефективність застосування зазначених препаратів порівняно з плацебо, але економічна оцінка їх застосування потребує проведення додаткових досліджень [24].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. За результатами аналізу вітчизняних інформаційних джерел за означеною тематикою встановлено відсутність робіт, у яких розглядаються питання фармакоекономічної оцінки раціональності застосування препаратів із групи інгібіторів АХЕ та мемантину в лікуванні хворих на деменцію внаслідок ХА. Наявні публікації наводять результати досліджень клінічної ефективності застосування зазначених препаратів у закордонній практиці, які описані у мета-аналізах. Тому дослідження,

метою яких є фармакоекономічна оцінка застосування мемантину, донепезилу, ривастигміну і галантаміну в лікуванні зазначеної групи психоневрологічних хворих, проводяться в Україні вперше.

Об'єкт досліджень – дані Cochrane library, реєстрація препаратів та їх вартісні характеристики на фармацевтичному ринку станом на 01.10.2024 р. Для проведення досліджень були обрані дані клінічних досліджень, які були представлені у найближчий час (2015 р.), а також містили препарати, зареєстровані в Україні.

У дослідженнях ми застосовували загальнотеоретичні (історичний, логічний, порівняльний, графічний, гіпотетико-дедуктивний тощо) і прикладні (фармакоекономічний, маркетинговий та математико-статистичний аналіз) методи аналізу. Як основний інструментарій у дослідженнях застосовували фармакоекономічну оцінку, яка одночасно дає можливість здійснювати первинну оцінку раціональності застосування альтернативних схем фармакотерапії та не є фінансово обтяжливою [25]. Крім того, цей метод може бути застосований у реальних умовах проведення досліджень, а саме за умов обмеженого доступу або відсутності достовірних інформаційних даних стосовно вартості непрямих медичних і немедичних витрат, що пов'язані з організацією медичної та фармацевтичної допомоги хворим на деменцію внаслідок ХА в Україні [26].

У розрахунках показника вартості застосування препаратів для лікування зазначених хворих використовувалися дані автоматизованої довідково-інформаційно-пошукової системи «Моріон» станом на вересень-жовтень 2024 року. Розрахунки вартості застосування ліків здійснювалися за мінімальною ціною характеристикою тих торгових найменувань, які були присутні на фармацевтичному ринку без урахування параметрів «вітчизняний – імпортований препарат» (рис.). У табл. 1 наведений режим прийому препаратів протягом всього курсу лікування відповідно до дизайну досліджень клінічної ефективності, представленого у Cochrane library [5, 27].

Отже, наведені дані є найнижчою ціною межею застосування препаратів у лікуванні зазначених груп хворих в Україні.

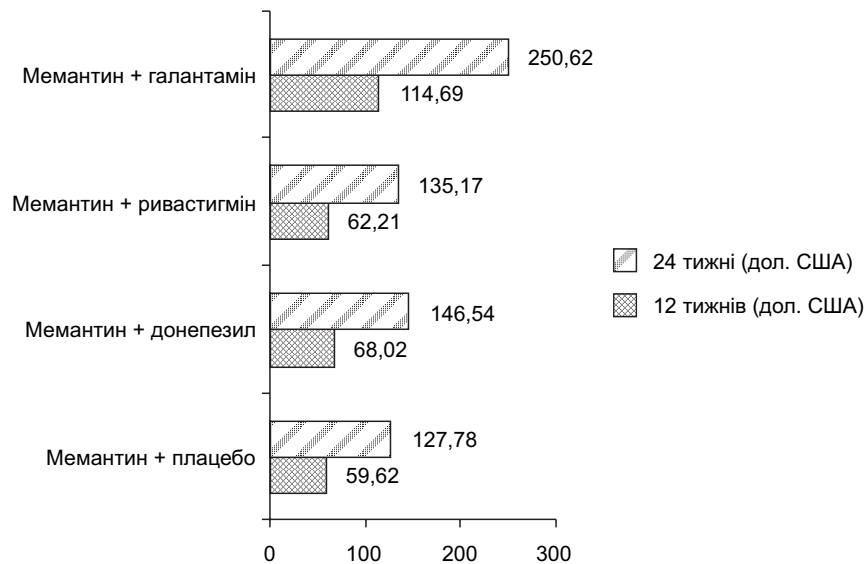


Рис. Аналіз вартості застосування чотирьох альтернативних схем фармакотерапії деменції внаслідок ХА у режимі 12 та 24 тижнів фармакотерапії

Для можливості кореляції даних у реальному часі всі вартісні розрахунки перераховувалися у долари США за офіційним курсом Національного банку України станом на 05.08.2024 р., який дорівнював 1 долар США = 41,22 гривні.

Усе необхідне статистичне оброблення показників здійснювалось за допомогою стандартних пакетів аналізу *Statistica (version 12.0, StatSoft, Tulsa, USA)*, а значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Формулювання цілей статті. Мета дослідження полягала у проведенні фармако-економічної оцінки раціональності застосування мемантину та його комбінацій з інгібіторами АХЕ у лікуванні деменції внаслідок ХА в Україні.

Викладення основного матеріалу дослідження. Для проведення фармако-економічної оцінки раціональності застосування схем фармакотерапії деменції внаслідок ХА були обрані дані, наведені у Cochrane library за ID Number: CN-01071444; Accession Number: PUBMED 25932260e, їх результати опубліковані у виданні з відкритим доступом (International Journal of Clinical and Experimental Medicine) [5].

Метою проведення цих досліджень стало проведення порівняльного аналізу клінічних переваг застосування монотерапії мемантином (мемантин + плацебо) та комбінації мемантину з інгібіторами АХЕ (мемантин + донепезил; мемантин + ривастигмін; мемантин + галантамін). Дослідження

Таблиця 1

РЕЖИМ ТА РЕКОМЕНДОВАНІ ДОЗИ ПРЕПАРАТІВ НА КУРС ЛІКУВАННЯ [5]

Код препаратів за АТС та його МНН	Режим та дози препаратів				
	1 тиждень	2 тиждень	3 тиждень	4 тиждень	5-24 тиждень
Плацебо	1 таблетка двічі на день	1 таблетка двічі на день	1 таблетка двічі на день	1 таблетка двічі на день	1 таблетка двічі на день
N06DX01 Мемантин	5 мг вранці	5 мг, двічі на день	10 мг вранці, 5 мг вдень	10 мг, двічі на добу	10 мг, двічі на добу
N06DA02 Донепезил	5 мг перед сном	5 мг перед сном	5 мг перед сном	5 мг перед сном	10 мг перед сном
N06DA03 Ривастигмін	1,5 мг, двічі на день	1,5 мг, двічі на день	1,5 мг, двічі на день	1,5 мг, двічі на день	3 мг, двічі на день
N06DA04 Галантамін	2 мг, двічі на день	2 мг, двічі на день	4 мг, двічі на день	4 мг, двічі на день	6 мг, двічі на добу

Таблиця 2

**АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СХЕМ ЛІКУВАННЯ
З МЕМАНТИНОМ ТА ІНГІБИТОРАМИ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ [5]**

Склад терапії та кількість хворих (N = 22 за кожною групою)	Стан когнітивних функції за шкалами			Приріст показників	
	початок терапії	після 12 тижнів терапії	після 24 тижнів терапії	після 12 тижнів терапії	після 24 тижнів терапії
Шкала MMSE					
Мемантин + плацебо	15,27 ± 1,60	17,72 ± 2,09	18,90 ± 2,54	+ 2,45	+ 3,63
Мемантин + донепезил	15,09 ± 1,77	18,00 ± 2,37	18,90 ± 2,54	+ 2,91	+ 4,18
Мемантин + ривастигмін	15,40 ± 1,73	18,09 ± 2,34	19,31 ± 2,80	+ 2,69	+ 3,91
Мемантин + галантамін	15,36 ± 1,76	18,50 ± 2,54	19,72 ± 2,18	+ 3,14	+ 4,36
Шкала AADL					
Мемантин + плацебо	35,45 ± 1,84	32,77 ± 2,32	32,04 ± 1,81	-2,63	-3,41
Мемантин + донепезил	35,13 ± 2,09	31,86 ± 2,39	31,40 ± 2,36	-1,10	-3,73
Мемантин + ривастигмін	35,40 ± 2,08	32,00 ± 2,63	31,86 ± 2,37	-3,40	-3,54
Мемантин + галантамін	35,04 ± 1,91	31,04 ± 2,64	31,86 ± 2,37	-4,00	-3,18

проводилися упродовж 24-х тижнів з проміжною оцінкою ефективності клінічної ефективності на 12-му тижні. У фармакоеконічних дослідженнях були вилучені дані оцінки ефективності застосування за схемою мемантин + гуперзин А, оскільки останній не має реєстрації в Україні.

Оцінка ефективності лікування науковцями здійснювалась за шкалою Mini Mental State Examination (MMSE) та Assessment of Activities of Daily Living (AADL). Шкала MMSE використовується для оцінки когнітивних функцій, а також виявлення можливих порушень пам'яті та мислення у разі розвитку різних форм деменцій, зокрема і внаслідок ХА. Зазначена шкала була запропонована групою вчених, яка працювала під керівництвом Фолста у 1975 році [28]. На відміну від шкали MMSE AADL є більш корисною для лікарів, соціальних працівників і доглядальників з метою визначення рівня потреби хворих у допомозі. За цією шкалою визначають рівень самостійності пацієнта [29]. Результати, що характеризують клінічну ефективність застосування вказаних схем лікування хворих, наведені у табл. 2.

Звертає на себе увагу, що за шкалою MMSE відмічалось збільшення значень клінічної ефективності застосування схем фармакотерапії в усіх групах хворих, а за шкалою AADL, навпаки, зниження відповідних показників. Найбільше позитивне зрушення даних за шкалою MMSE відмічалось у разі

застосування схеми мемантин + галантамін на 12 та 24 тижні.

За шкалою AADL після 12 тижнів більш уповільнено знижувалися дані у разі застосування схеми мемантин + донепезил, а наприкінці досліджень (24 тижня) за схемою мемантин + галантамін. Враховуючи неоднозначний характер отриманих клінічних результатів за шкалами MMSE та AADL в оцінці клінічної ефективності застосування чотирьох альтернативних схем фармакотерапії, нами була проведена подальша фармакоеконічна оцінка раціональності їх застосування.

У фармакоеконічних дослідженнях використовувався метод «витрати – ефективність» – cost – effectiveness analysis (CEA), який передбачає проведення зіставлення показників вартості застосування методів лікування з їх клінічною ефективністю. Тобто розраховувалася умовна одиниця вартості ефективності («cost – effectiveness ratio», CER) у разі застосування певної схеми лікування [30]. Показник CER розраховувався з урахуванням вартісних характеристик застосування схем лікування та приросту даних, які були отримані за шкалою MMSE. У разі застосування даних, що оцінювалися за шкалою AADL, ми розраховали вартість зниження одиниці показників, які характеризують рівень самостійності пацієнтів та потреби у допомозі з боку соціальних працівників і доглядальників. Для зручності розрахунків

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ПОКАЗНИКІВ CER У РАЗІ ЗАСТОСУВАННЯ ШКАЛИ MMSE

Склад терапії	Витрати (С, грн)		Приріст одиниць за шкалою MMSE, ефективність (E)	Показник CER	
	грн	дол. США		грн/ од. еф.	дол. США/ од. еф.
Після 12 тижнів терапії					
Мемантин + плацебо	2457,54	59,62	2,45	1003,08	24,33
Мемантин + донепезил	2803,78	68,02	2,91	963,50	23,37
Мемантин + ривастигмін	2564,30	62,21	2,69	953,27	23,13
Мемантин + галантамін	4727,52	114,69	3,14	1505,58	36,53
Після 24 тижнів терапії					
Мемантин + плацебо	5267,09	127,78	3,63	1450,99	35,20
Мемантин + донепезил	6040,38	146,54	4,18	1445,07	35,05
Мемантин + ривастигмін	5571,71	135,17	3,91	1424,99	34,57
Мемантин + галантамін	10330,56	250,62	4,36	2369,39	57,48

CER у разі використання даних, наданих за шкалою AADL, показник використовувався за модулем його абсолютного значення. Результати проведеної фармакоеконічної оцінки наведені у табл. 3, 4. У розрахунках показника CER його індекс відповідав режиму застосування схем терапії, а саме CER₁ – це дані, які були розраховані за показниками клінічної ефективності у режимі 12 тижнів лікування, а CER₂ – 24 тижнів терапії хворих на деменцію внаслідок ХА.

За даними порівняння показників CER встановлено, що у разі застосування шкали MMSE у режимі 12 тижнів більш раціональним є застосування схеми мемантин + ривастигмін (CER₁ = 23,13 дол. США/одиницю приросту ефективності та CER₂ = 34,57 дол. США/одиницю приросту ефективності) відповідно

за використання протягом 24 тижнів. Зі свого боку, найвищі показники CER були характерні у разі застосування схеми мемантин + галантамін (CER₁ = 36,53 дол. США/одиницю приросту ефективності та CER₂ = 57,48 дол. США/одиницю приросту ефективності). Як бачимо, незважаючи на той факт, що за шкалою MMSE схема мемантин + галантамін продемонстрували найвищі показники приросту показників ефективності, її застосування в українських реаліях розвитку фармацевтичного ринку та за умов відсутності державної програми фінансової підтримки зазначених груп хворих є нераціональним.

За даними аналізу показників CER, які розраховувалися з урахуванням даних зниження одиниць за шкалою AADL доведено

Таблиця 4

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ПОКАЗНИКІВ CER У РАЗІ ЗАСТОСУВАННЯ ШКАЛИ AADL

Склад терапії	Витрати (С, грн)		Ефективність (E)	Показник CER	
	грн	дол. США		грн/ од. еф.	дол. США/ од. еф.
Після 12 тижнів терапії					
Мемантин + плацебо	2457,54	59,62	2,63	934,42	22,67
Мемантин + донепезил	2803,78	68,02	1,10	2548,90	61,83
Мемантин + ривастигмін	2564,30	62,21	 3,40 	754,21	18,30
Мемантин + галантамін	4727,52	114,69	4,0	1181,88	28,67
Після 24 тижнів терапії					
Мемантин + плацебо	5267,09	127,78	 3,41 	1549,15	37,58
Мемантин + донепезил	6040,38	146,54	3,73	1619,41	39,29
Мемантин + ривастигмін	5571,71	135,17	3,54	1573,93	38,19
Мемантин + галантамін	10330,56	250,62	3,18	3248,60	78,81

таке. Зниження одиниці за шкалою AADL досягається меншими витратами у режимі 12 тижнів лікування у разі застосування схеми мемантин + ривастигмін ($CER_1 = 18,30$ дол. США/одиницю зниження показника за шкалою AADL). Зі свого боку, наприкінці фармакотерапії більш економним виглядає зниження одиниці за шкалою AADL після застосування схеми мемантин + плацебо ($CER_2 = 37,58$ дол. США/одиницю зниження показника за шкалою AADL). Найбільш витратною комбінацією для зниження показників за шкалою AADL стало застосування схеми мемантин + донепезил у режимі 12 тижнів фармакотерапії ($CER_1 = 61,83$ дол. США/одиницю зниження показника за шкалою AADL), а наприкінці дослідження схеми мемантин + галантамін ($CER_1 = 78,81$ дол. США/одиницю зниження показника за шкалою AADL).

За умов, коли жодна зі схем лікування не є, з клінічного погляду, чітко домінантною проводиться визначення коефіцієнта приросту ефективності витрат – incremental

cost – effectiveness ratio (ICER) [30]. ICER відображає додаткові витрати, що припадають на додаткову одиницю ефективності у разі застосування більш витратної схеми лікування [31]. Якщо порівнюються більш ніж 2 схеми лікування у фармакоекономічних дослідженнях, необхідно обрати референтну схему лікування, відносно якої й проводиться порівняння зазначених показників аналізу [30, 31]. Відносно референтної схеми лікування хворих на деменцію внаслідок ХА нами були розраховані показники ICER. Референтною схемою була та що, мала найменший показник клінічної ефективності під час лікування хворих на деменцію внаслідок ХА. Схеми лікування розміщені у табл. 5 у порядку збільшення значення показників клінічної ефективності, що визначалась за шкалами MMSE та AADL. Для зручності проведення порівняння всі схеми відповідно до показників клінічної ефективності отримали порядкові номери. Наприклад, у разі застосування шкали MMSE у режимі 12 та 24 тижнів лікування

Таблиця 5

АНАЛІЗ ІНКРЕМЕНТАЛЬНОГО ПОКАЗНИКА ICER У СХЕМАХ ЗАСТОСУВАННЯ МЕМАНТИНУ В МОНОТЕРАПІЇ ТА КОМБІНАЦІЇ З ІНГІБІТОРАМИ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ

Схема терапії (порядковий номер схеми лікування)	Ефективність (E)	Витрати (C, дол. США)	Інкрементальна ефективність (ΔE)	Інкрементальні витрати (ΔC, дол. США)	Інкрементальний коефіцієнт ICER (дол./од. ефект.)
1	2	3	4	5	6
Клінічні показники після проведення фармакотерапії протягом 12 тижнів (шкала MMSE)					
Відсутність лікування	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Мемантин + плацебо (схема 1)	2,45	59,62	2,45	59,62	24,33
Мемантин + ривастигмін (схема 2)	2,69	62,21	0,24	2,59	10,79
Мемантин + донепезил (схема 3)	2,91	68,02	0,22	5,81	26,41
Мемантин + галантамін (схема 4)	3,14	114,69	0,23	48,67	211,61
Клінічні показники після проведення фармакотерапії протягом 24 тижнів (шкала MMSE)					
Відсутність лікування	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Мемантин + плацебо (схема 1)	3,63	127,78	3,63	127,78	35,20
Мемантин + ривастигмін (схема 2)	3,91	135,17	0,28	7,39	26,39
Мемантин + донепезил (схема 3)	4,18	146,54	0,27	11,37	42,11
Мемантин + галантамін (схема 4)	4,36	250,62	0,18	104,08	578,22

Продовження табл. 5

1	2	3	4	5	6
Клінічні показники після проведення фармакотерапії протягом 12 тижнів (шкала AADL)					
Відсутність лікування	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Мемантин + донепезил (схема 1)	1,10	68,02	1,10	68,02	68,84
Мемантин + плацебо (схема 2)	2,63	59,62	1,53	-8,40	-5,49
Мемантин + ривастигмін (схема 3)	3,40	62,21	0,77	2,59	3,36
Мемантин + галантамін (схема 4)	4,0	114,69	0,6	52,48	87,46
Після виключення схеми з найвищим значенням ICER (мемантин + галантамін) та тієї схеми, за якої наступна схема має негативне значення ICER (мемантин + донепезил)					
Відсутність лікування	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Мемантин + плацебо (схема 2)	2,63	59,62	2,63	59,62	22,67
Мемантин + ривастигмін (схема 3)	 3,40 	62,21	 0,77 	2,59	3,36
Клінічні показники після проведення фармакотерапії протягом 24 тижня (шкала AADL)					
Відсутність лікування	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Мемантин + галантамін (схема 1)	3,18	114,69	3,18	114,69	36,07
Мемантин + плацебо (схема 2)	3,41	59,62	0,23	-55,07	-239,43
Мемантин + ривастигмін (схема 3)	3,54	62,21	0,44	2,59	5,89
Мемантин + донепезил (схема 4)	3,73	68,02	0,19	5,81	30,58
Після виключення схеми з найвищим значенням ICER (мемантин + галантамін) та тієї, за якої наступна схема має негативне значення ICER (мемантин + галантамін)					
Відсутність лікування	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Мемантин + плацебо (схема 2)	 3,41 	59,62	 3,41 	59,62	17,48
Мемантин + ривастигмін (схема 3)	3,54	62,21	0,13	2,59	19,92
Мемантин + донепезил (схема 4)	3,73	68,02	0,19	5,81	30,58

схеми мали такі порядкові номери: мемантин + плацебо – схема 1; мемантин + ривастигмін – схема 2; мемантин + донепезил – схема 3; мемантин + галантамін – схема 4. Відповідно до значень показників клінічної ефективності, що вимірювалась за шкалою AADL у режимі 12 тижнів лікування, схеми мали такий порядковий номер: мемантин + донепезил – схема 1; мемантин + плацебо – схема 2; мемантин + ривастигмін – схема 3; мемантин + галантамін – схема 4; а у разі 24 тижнів терапії: мемантин + галантамін – схема 1; мемантин + плацебо – схема 2; мемантин + ривастигмін – схема 3; мемантин + донепезил – схема 4 (табл. 5). Як бачимо з даних табл. 5, найнижче значення ICER (індекс показника відповідає порядковому номеру схеми лікування) у режимі 12 та 24 тижнів фармакотерапії було встановлено для схеми мемантин + ривастигмін ($ICER_2 = 10,79$ дол. США/одиночку приросту ефективності та $ICER_2 = 26,39$ дол. США/одиночку приросту ефективності).

З позиції заощадження коштів у разі зниження показників у режимі фармакотерапії 12 тижнів найнижче значення показника ICER було характерне для схеми мемантин + ривастигмін ($ICER_3 = 3,36$ проти $ICER_2 = 22,67$ дол. дол. США/одиночку зниження показника за шкалою AADL), у режимі 24 тижнів – схеми мемантин – плацебо ($ICER_2 = 17,48$ проти $ICER_3 = 19,92$ та $ICER_4 = 30,58$ дол. США/одиночку зниження показника за шкалою AADL відповідно). Тобто значення показників ICER підтверджують правильність інтерпретації даних CER_1 та CER_2 за альтернативних схем лікування хворих.

Підсумовуючи результати проведеної фармакоеконімічної оцінки раціональності застосування препаратів мемантину та його комбінації з донепезилом, ривастигміном і галантаміном, можна зробити такий висновок. Враховуючи наявні на українському фармацевтичному ринку торгові найменування вищенаведених препаратів та їх вартісні характеристики раціональним

є застосування у лікуванні хворих на деменцію внаслідок ХА схеми мемантин + ривастигмін у режимі 12 та 24 тижнів лікування.

Висновки

1. За даними аналізу клінічних досліджень, наведених Cochrane library (за ID Number: CN-01071444; Accession Number: PUBMED 25932260e за схемами фармакотерапії хворих на деменцію внаслідок ХА, що містять мемантин та його комбінацій з інгібіторами АХЕ можна стверджувати, що найвищі показники приросту ефективності застосування спостерігалися за схемою мемантин + галантамін (шкала MMSE), а найнижчі – за схемою мемантин + плацебо (шкала MMSE).

2. За оцінкою потреби хворих у допомозі соціальних працівників або доглядальників (шкала AADL) спостерігалось зниження показників. Так, після 12 тижнів лікування найменш уповільнене зниження показників спостерігалось у разі використання схеми мемантин + донепезил, а після закінчення досліджень (24 тижні) – мемантин + галантамін. Неоднозначність клінічних результатів, які отримані за результатами проведених досліджень, обумовлюють необхідність проведення їх фармакоекономічної оцінки, зокрема з урахуванням наявних торгових найменувань ліків та їх вартісних характеристик на вітчизняному фармацевтичному ринку.

3. За результатами аналізу показників CER щодо оцінки клінічної ефективності схем за шкалою MMSE, більш раціональним з позиції заощадження коштів є застосування схеми мемантин + ривастигмін ($CER_1 = 23,13$ та $CER_2 = 34,57$ дол. США/

одиночку приросту ефективності відповідно) протягом всього періоду досліджень. При цьому найвищі показники CER були характерні для схеми мемантин + галантамін ($CER_1 = 36,53$ дол. та $CER_2 = 57,48$ дол. США/одиночку приросту ефективності відповідно).

4. З позиції заощадження коштів у разі зниження показників за шкалою AADL більш раціональним у режимі 12-тижневого лікування є застосування схеми мемантин + ривастигмін ($CER_1 = 18,30$ дол. США/одиночку зниження показника шкалою AADL), а у режимі 24 тижнів – схеми мемантин + плацебо ($CER_2 = 37,58$ дол. США/одиночку зниження показника за шкалою AADL).

5. Зі свого боку, найбільш витратною схемою досягнення зниження показників за шкалою AADL було застосування комбінації мемантин + донепезил у режимі 12 тижнів фармакотерапії ($CER_1 = 61,83$ дол. США/одиночку зниження показника за шкалою AADL), а наприкінці дослідження – схема мемантин + галантамін ($CER_1 = 78,81$ дол. США/одиночку зниження показника за шкалою AADL).

Перспективи подальших досліджень. У подальшому нами буде проведений фармакоекономічний аналіз зазначених схем лікування з урахуванням профілю безпеки їх застосування. Насамперед протягом проведеного експерименту частота розвитку побічних дій коливалась у діапазоні значень від 22,72 до 36,36 % [5]. Водночас не було помічено значних змін у показниках артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, а також біохімічних показників крові.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Srivastava S., Ahmad R. Khare S. K. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: a review. *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 216. P. 113320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652356/> (Date of access: 01.08.2024).
2. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum / P. S. Aisen et al. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2017. Vol. 9, No. 60. DOI 10.1186/s13195-017-0283-5.
3. Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021 / A. P. Porsteinsson et al. *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2021. Vol. 8, No. 3. P. 371–386. DOI: 10.14283/jpad.2021.23.
4. Orgeta V., Mukadam N., Sommerlad A., Livingston G. The Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care: a call for action. *Ir. J. Psychol. Med.* 2019. Vol. 36, No. 2. P. 85–88. DOI: 10.1017/ipm.2018.4.
5. Shao Zi-Qiang. Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015. Vol. 8, No. 2. P. 2944–2948. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402907/>. (Date of access: 01.08.2024).
6. Alzheimer's / D. P. Veitc et al. *Alzheimer's & Dementia.* 2019. Vol. 15, No.1. P. 106–152.

7. Alzheimer's disease: a review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment / L. C. Dos Santos Picanco et al. *Curr Med Chem*. 2018. Vol. 25. P. 3141–3159.
8. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials / Ehsan Yaghmaei et al. *Communications Medicine*. 2024. Vol. 4, No. 99. URL: <https://www.nature.com/articles/s43856-024-00527-6> (Date of access: 01.08.2024).
9. Li D.-D., Zhang Y.-H., Zhang W., Zhao P. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Front. Neurosci*. 2019. No. 13. P. 472. DOI: 10.3389/fnins.2019.00472. eCollection 2019.
10. Evaluation of the state of pharmaceutical supply of patients with dementia with Alzheimer disease in Ukraine in accordance with international recommendations / M. Fedotova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. No. 4 (38). P. 53–61. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.263415.
11. Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги. Деменція : Наказ МОЗ України № 736 від 19.07.2016. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_736_ukpmd_dem.pdf (дата звернення: 01.08.2024).
12. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. The Trailblazer-alz 2 Randomized Clinical Trial / J. R. Sims et al. *JAMA*. 2023. Vol. 330, No. 6. P. 512–527. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.
13. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025 / J. Cummings et al. *Alzheimers Res Ther*. 2016. Vol. 8. P. 39. DOI: 10.1186/s13195-016-0207-9.
14. Lecanemab in early Alzheimer's disease / C. H. van Dyck et al. *N Engl J Med*. 2023. Vol. 388, No. 1. P. 9–21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.
15. Donanemab in early Alzheimer's disease / M. A. Mintun et al. *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, No. 18. P. 1691–1704. DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.
16. Memantine, donepezil, or combination therapy – what is the best therapy for Alzheimer's Disease? A network meta-analysis / Jiaxun Guo et al. *Brain Behav*. 2020. Vol. 10, No. 11. e01831. DOI: 10.1002/brb3.1831.
17. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials / Kai-Xin Dou et al. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2018. Vol. 10, No. 1. P. 126. DOI: 10.1186/s13195-018-0457-9.
18. A causal inference study: the impact of the combined administration of Donepezil and Memantine on decreasing hospital and emergency department visits of Alzheimer's disease patients / Ehsan Yaghmaei et al. *PLoS ONE*. 2023. Vol. 18, No. 9. P. e0291362. DOI: 10.1371/journal.pone.0291362. eCollection 2023.
19. Dan-Dan Li, Ya-Hong Zhang, Wei Zhang, Pu Zhao. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci*. 2019. Vol. 13. DOI: 10.3389/fnins.2019.00472.
20. King C., Khoury R., Grossberg G. T. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2018. Vol. 19, No. 15. P. 1711-1717. DOI: 10.1080/14656566.2018.1519022. Epub 2018 Sep 23.
21. The Dose and Duration-dependent Association between Melatonin Treatment and Overall Cognition in Alzheimer's Dementia: A Network Meta- Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials / P. T. Tseng et al. *Curr Neuropharmacol*. 2022. Vol. 20, No. 10. P. 1816–1833. DOI: 10.2174/1570159X20666220420122322.
22. Hellweg R., Wirth Y., Janetzky W., Hartmann S. Efficacy of memantine in delaying clinical worsening in Alzheimer's disease (AD): responder analyses of nine clinical trials with patients with moderate to severe AD. *Int. J Geriatr Psychiatry*. 2012. Vol. 27, No. 6. P. 651-656. DOI: 10.1002/gps.2766. Epub 2011 Aug 25.
23. Mc Shane R., Areosa Sastre A., Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. No. 2 P. CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
24. Anees Shajhan Ebrahim, Mark Oremus. A pharmacoeconomic evaluation of cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 19, No. 11. P. 1245–1259. doi: 10.1080/14656566.2018.1499727.
25. Немченко А. С. Фармакоеконімічна оцінка. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmacyclopedia.com.ua/article/8353/fармакоеконімічна-осінка> (дата звернення: 23.07.2024).
26. Матушак М. Р., Панфілова Г. Л. Фармакоеконімічна оцінка раціональності застосування схем хіміотерапії, що містять імунотерапевтичні препарати, у лікуванні класичної лімфоми Ходжкіна. *Фармацевтичний журнал*. 2023. № 3. С. 68–81.

27. Shao Zi-Qiang. Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8, No. 2. P. 2944-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932260/> (Date of access: 01.08.2023).
28. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane database of systematic reviews / I. Arevalo-Rodriguez et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Vol. 7, No. 7. P. CD010783. DOI: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
29. Mlinac M. E., Feng M. C. Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2016. Vol. 31, No. 6. P. 506–516. DOI: 10.1093/arclin/acw049.
30. Яковлева Л. В., Міщенко О. Я. Фармакоекономічний аналіз. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/288/farmakoeconomichnij-analiz> (дата звернення: 10.08.2024).
31. Стандарт. Настанова. Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude.pdf> (дата звернення: 10.08.2024).

References

1. Srivastava S., Ahmad R. Khare S. K. (2021) Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: a review. *Eur. J. Med. Chem.*, 216, 113320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652356>.
2. Aisen, P. S., Cummings, J., Jack Jr, C. R., Morris, J. C., Sperling, R., Frölich, L. et al. (2017). *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(60). doi: 10.1186/s13195-017-0283-5.
3. Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Kno, S., Sabbagh, M. N., Rubino, I. (2021). *J. Prev. Alzheimer's Dis.*, 8(3), 371–386. doi: 10.14283/jpad.2021.23.
4. Orgeta, V., Mukadam, N., Sommerlad, A., Livingston, G. (2019) The Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention, and Care: a call for action. *Ir. J. Psychol. Med.*, 36(2), 85–88. doi: 10.1017/ipm.2018.4.
5. Shao Zi-Qiang (2015). Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med*, 8(2), 2944–2948. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402907/>.
6. Veitc, D. P., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C. et al. (2019). *Alzheimer's & Dementia*, 15(1), 106–152.
7. Dos Santos Picanco, L. C., Ozela, P. F., de Fatima de Brito Brito, M., Pinheiro, A. A., Padilha, E. C., Braga, F. S. et al. (2018). Alzheimer's disease: a review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Curr Med Chem*, 25, 3141–3159.
8. Ehsan Yaghmaei, Hongxia Lu, Louis Ehwerhemuepha, Jianwei Zheng. (2024). Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Communications Medicine*, 4(99). Available at: <https://www.nature.com/articles/s43856-024-00527-6>.
9. Li, D.-D., Zhang, Y.-H., Zhang, W., Zhao, P. (2019). Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease *Front. Neurosci.*, 13, 472. doi: 10.3389/fnins.2019.00472. eCollection 2019.
10. Fedotova, M., Panfilova, H., Hala, L., Lebedyn, A., Simonian, L., Gerush, O. et al. (2022). Evaluation of the state of pharmaceutical supply of patients with dementia with Alzheimer disease in Ukraine in accordance with international recommendations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4(38), 53–61. doi: 10.15587/2519-4852.2022.263415/.
11. MOZ Ukrainy Nakaz No. 736 vid 19.07.2016 Pro zatverdzhennia "Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) ta paliatyvnoi medychnoi dopomohy. Dementsiia". Available at: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_736_ykpm_dem.pdf.
12. Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., Lu, M., Ardayfio, P., Sparkset, J. D. et al. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(6), 512–527. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
13. Cummings, J., Aisen, P. S., Du Bois, B., Frölich, L., Jack, Jr. C. R., Jones R. W. et al (2016). Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther.*, 8, 39. doi: 10.1186/s13195-016-0207-9.
14. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M. et al. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.*, 388(1), 9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.

15. Mintun, M. A., Lo, A. C., Duggan, E. C., Wessels, A. M., Ardayfio, P. A., Andersen, S. W. et al. 2021 Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 384(18), 1691–1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.
16. Jiaxun Guo, Zhenyu Wang, Ruishu Liu, Yunxia Huang, Nan Zhang, Ruihan Zhang. (2020). Memantine, donepezil, or combination therapy—what is the best therapy for Alzheimer's Disease? A network meta-analysis. *Brain Behav.*, 10(11), e01831. doi: 10.1002/brb3.1831.
17. Kai-Xin Dou, Meng-Shan Tan, Chen-Chen Tan, Xi-Peng Cao, Xiao-He Hou, Qi-Hao Guo et al. (2018). Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 126. doi: 10.1186/s13195-018-0457-9.
18. Ehsan Yaghmaei, Albert Pierce, Hongxia Lu, Yesha M Patel, Louis Ehwerhemuepha, Ahmad Rezaie et al. (2023). A causal inference study: the impact of the combined administration of Donepezil and Memantine on decreasing hospital and emergency department visits of Alzheimer's disease patients. *PLoS ONE*, 18(9), e0291362. doi: 10.1371/journal.pone.0291362. eCollection 2023.
19. Dan-Dan Li, Ya-Hong Zhang, Wei Zhang, Pu Zhao. (2019). Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci*, 13, 472. doi: 10.3389/fnins.2019.00472.
20. King C., Khoury R., Grossberg G. T. (2018). An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 19(15), 1711-1717. doi: 10.1080/14656566.2018.1519022. Epub 2018 Sep 23.
21. Tseng, P. T., Zeng, B. Y., Chen, Y. W., Yang, C. P., Su, K. P., Chen, T. Y. et al. (2022). The Dose and Duration-dependent Association between Melatonin Treatment and Overall Cognition in Alzheimer's Dementia: A Network Meta- Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Curr Neuropharmacol*, 20(10), 1816–1833. doi: 10.2174/1570159X20666220420122322.
22. Hellweg, R., Wirth, Y., Janetzky, W., Hartmann, S. (2012). Efficacy of memantine in delaying clinical worsening in Alzheimer's disease (AD): responder analyses of nine clinical trials with patients with moderate to severe AD. *Int. J Geriatr Psychiatry*, 27(6 (6)), 651-656. doi: 10.1002/gps.2766. Epub 2011 Aug 25.
23. Mc Shane, R., Areosa Sastre, A., Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
24. Anees Shajhan Ebrahim, Mark Oremus (2018). A pharmacoeconomic evaluation of cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(11), 1245–1259. doi: 10.1080/14656566.2018.1499727.
25. Nemchenko, A. S. Farmakoeconomichna otsinka. *Farmatsevychna entsyklopediia*. Available at: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/8353/farmakoeconomichna-ocinka>.
26. Matushchak, M. R., Panfilova, H. L. (2023). Farmakoeconomichna otsinka ratsionalnosti zastosuvannya skhem khimioterapii, shcho mistiat imunoterapevtychni preparaty, u likuvanni klasychnoi limfomy Khodzhhkina. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (3), 68–81.
27. Shao Zi-Qiang. (2015). Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med*, 8(2), 2944-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932260>.
28. Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Figuls, M. R., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A. et al. (2021). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane database of systematic reviews*. *Cochrane Database Syst Rev*, 7(7), CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
29. Mlinac, M. E., Feng, M. C. (2016). Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(6), 506–516 doi: 10.1093/arclin/acw049.
30. Yakovlieva, L. V., Mishchenko, O. Ya. Farmakoeconomichnyi analiz. *Farmatsevychna entsyklopediia*. Available at: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/288/farmakoeconomichnij-analiz>.
31. Standart. Nastanova. *Derzhavna otsinka medychnykh tekhnolohii dlia likarskykh zasobiv*. ST-N MOZU 42-9.1:2021. Available at: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude.pdf>.

Відомості про авторів:

Федотова М. С., асистентка кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-6194-1176>). E-mail: fedotova.maryna@bsmu.edu.ua

Панфілова Г. Л., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<http://orcid.org/0000-0001-5297-0584>). E-mail: panf-al@ukr.net

Терещенко Л. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0001-6066-1925>). E-mail: lyubov.ter2017@gmail.com

Веля М. І., асистентка кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-2241-3730>). E-mail: mariavel2308@gmail.com

Корж Ю. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>). E-mail: korzh2001@gmail.com

Information about authors:

Fedotova M. S., teaching assistant of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-6194-1176>). E-mail: fedotova.maryna@bsmu.edu.ua

Panfilova H. L., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<http://orcid.org/0000-0001-5297-0584>). E-mail: panf-al@ukr.net

Tereshchenko L. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0001-6066-1925>). E-mail: lyubov.ter2017@gmail.com

Velia M. I., teaching assistant of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University (<https://orcid.org/0000-0003-2241-3730>). E-mail: mariavel2308@gmail.com

Korzh Iu. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>). E-mail: korzh2001@gmail.com

Надійшла до редакції 26.08.2024 р.