

Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера

Локшина А.Б., Гришина Д.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым частым дегенеративным заболеванием головного мозга, в основе которого лежит церебральный амилоидоз. Некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) – эмоциональные, поведенческие нарушения, а также психотические симптомы. ННПР встречаются при этом заболевании практически всегда, сопровождают нарушения когнитивных функций и выявляются на всех стадиях развития болезни – от доклинической до стадии тяжелой деменции. На примере клинического наблюдения пациентки с легкой деменцией при БА показаны стабилизация когнитивного дефекта в течение одного года и уменьшение выраженности эмоциональных и поведенческих расстройств на фоне приема препарата акинोल мемантин. Рассмотрены показания и противопоказания к приему антипсихотических препаратов при этом заболевании, вопросы терапии ННПР при БА, которая включает в себя как немедикаментозные, так и лекарственные методы. Точный анализ ННПР позволяет прогнозировать течение заболевания, оптимизировать лечение и тем самым улучшить качество жизни пациента, а также его родственников и ухаживающих лиц.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; некогнитивные нервно-психические расстройства; деменция; акинोल мемантин; бензодиазепины; антипсихотические препараты.

Контакты: Анастасия Борисовна Локшина; aloksh@mail.ru

Для ссылки: Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):132–138. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138

Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease

Lokshina A.B., Grishina D.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institut of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease, which is caused by cerebral amyloidosis. Noncognitive neuropsychiatric disorders (NCNPDs) include emotional, behavioral disorders, as well as psychotic symptoms. NCNPDs are almost an obligatory manifestation of this disease, accompany cognitive impairment and are detected at all stages of the disease – from preclinical to the severe dementia stage. As an example, we present a case report of a female patient with mild dementia in AD in whom Akatinol memantine administration resulted in the stabilization of a cognitive defect within one year and a decrease in the severity of emotional and behavioral disorders. The article discusses the indications and contraindications for antipsychotic administration in this disease, NCNPDs treatment in AD, which includes nonpharmacological and pharmacological methods. Accurate analysis of NCNPDs allows to predict the disease course, optimize the treatment, and thereby improve the quality of life of the patient and his relatives and caregivers.

Keywords: Alzheimer's disease; cognitive impairment; noncognitive neuropsychiatric disorders; dementia; akatinol memantine; benzodiazepines; antipsychotic drugs.

Contact: Anastasiya Borisovna Lokshina; aloksh@mail.ru

For reference: Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):132–138. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым частым дегенеративным заболеванием головного мозга, патогенез которого связывают с церебральным амилоидозом [1–4]. БА страдают около 13% людей старше 65 лет в развитых странах, где она занимает 5-е место среди причин смерти у пациентов этой возрастной группы. Согласно мировым тенденциям, в ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа этих больных в 3–4 раза – до 114 млн человек в 2050 г. [4]. В нашей стране БА редко диагностируется, что приво-

дит к несвоевременному и неадекватному лечению пациентов [2, 3].

Клиническая стадия БА характеризуется прогрессирующим снижением памяти и других когнитивных функций (КФ), что приводит к трудностям в повседневной жизни и постепенной утрате независимости и самостоятельности. Для БА характерны некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) – эмоциональные, поведенческие нарушения, а также психотические симптомы.

ННПР негативно влияют на качество жизни не только пациентов, но и их родственников и ухаживающих лиц и часто воспринимаются как более обременительные, чем когнитивные проявления болезни [5–8]. Часто они служат основной причиной обращения к врачу и увеличивают вероятность госпитализации пациента в учреждения длительного ухода, что существенно увеличивает затраты на его содержание [9].

ННПР выявляются на всех стадиях БА (в соответствии с критериями Национального института старения и Альцгеймеровской ассоциации США 2011 г.), от доклинической (бессимптомной) до тяжелой деменции [10–13]. Наличие одного или нескольких клинически значимых симптомов по данным нейропсихиатрического опросника (НПО) было выявлено у 50% пациентов на доклинической и продромальной (стадия умеренного когнитивного нарушения – УКН) стадии БА и почти в 70% случаев на стадии деменции.

У всех пациентов были обнаружены биомаркеры церебрального амилоидоза в цереброспинальной жидкости или по данным позитронно-эмиссионной томографии [6].

Частота встречаемости отдельных ННПР при БА не одинакова по данным различных исследований, что объясняется разными методологическими подходами к их изучению, а также индивидуальной изменчивостью ННПР в течение заболевания. На додементной стадии чаще обнаруживаются эмоциональные расстройства (тревога, депрессия), раздражительность и нарушение сна, что можно объяснить психологической реакцией на начальное снижение КФ [6, 8, 14, 15]. М. Моган и соавт. [16] провели исследование ННПР в популяции больных с легкой деменцией при БА. Была выявлена неравномерная представленность ННПР, что позволило авторам выделить три различные группы пациентов: первая – с низкой представленностью ННПР, вторая – с высокой частотой и выраженностью депрессивных и тревожных симптомов и третья – с преобладанием ажитации/агрессии. В метаанализе Q.F. Zhao и соавт. [7] проанализированы данные 48 публикаций по частоте встречаемости отдельных ННПР при БА. С помощью НПО обнаружено, что наиболее частыми ННПР являются апатия (49%), депрессия (42%), агрессия (40%), тревога и расстройства сна (39%). Менее распространенными ННПР были раздражительность (36%), расстройство аппетита (34%), аномальная двигательная активность (32%), бред (31%), расторможенность (17%) и галлюцинации (16%). Реже встречалась эйфория (7%). Для всех стадий БА характерно наличие апатии, раздражительности и депрессии [6]. Распространенность и тяжесть ННПР возрастают с прогрессированием деменции. Психотические симптомы, агрессия, аномальная двигательная активность при тяжелой БА наблюдаются с наибольшей частотой [6, 15]. В большинстве популяционных исследований показана связь между распространенностью и выраженностью ННПР при БА и тяжестью когнитивного дефекта [8, 15, 17, 18]. В то же время в лонгитудинальном исследовании W.S. Eikelboom и соавт. [6], в котором пациенты с разными стадиями БА наблюдались в среднем 1,7 года, такой связи отмечено не было. При оценке связи ННПР с отдельными КФ наиболее достоверные корреляции были обнаружены с показателями управляющих функций, что может указывать на общие нейробиологические механизмы, участвующие в патогенезе данных расстройств [8, 19].

В основе развития ННПР при БА лежат функциональные, нейрохимические и структурные изменения головного мозга, происходящие на фоне его прогрессирующего нейродегенеративного поражения, а также индивидуальные особенности пациента (преморбидные черты личности, интеркуррентные заболевания, болевые синдромы, нарушения сна), ухаживающего лица (стресс, депрессия, недостаточность знаний о деменции, трудности взаимодействия с больным) и факторы окружающей среды (небезопасная обстановка, выключение пациента из бытовой «рутины»). Потеря способности выражать потребности или цели вероятно приводит к тому, что пациент с БА демонстрирует их с помощью различных форм поведения. Любое изменение привычной для пациента обстановки или появление новых лиц в его окружении являются значительными стрессогенными событиями, которые могут привести к дебюту или усугублению психопатологической симптоматики [20].

В последние годы исследования с применением современных методов нейровизуализации и биомаркеров расширили понимание некоторых ННПР при БА. Так, наиболее распространенное ННПР при БА – апатию – связывают с поражением передней поясной извилины и медиальных отделов лобной коры. При сопоставлении клинических данных и показателей позитронно-эмиссионной томографии обнаруживается корреляция тяжести апатии с количеством амилоидных бляшек в лобной коре. По данным иммунохимического анализа цереброспинальной жидкости, тяжесть апатии при БА была связана с более высокими уровнями общего и фосфорилированного тау-протеина, а не с уровнем бета-амилоидного пептида длиной 42 аминокислотных остатка (A β 42); это служит подтверждением высокой вероятности того, что синдром апатии при БА обусловлен основным нейродегенеративным процессом [8, 19].

У пациентов с БА и депрессией обнаружены атрофия и гипометаболизм в префронтальной коре, а также в левой височной доле. Наличие депрессии также было связано с накоплением бета-амилоидного пептида в лобной доле у пациентов с БА на стадии УКН. Кроме того, выявлена связь депрессии с изменениями белого вещества лобной, височной и теменной долей [8, 19].

Психомоторное возбуждение (ажитация, агрессия) может представлять непосредственную угрозу как для самого пациента, так и для ухаживающих за ним лиц. Возбуждение связано с ключевым патогенетическим механизмом БА – накоплением A β 42, общего и фосфорилированного тау-протеина, что позволяет рассматривать его как независимый маркер степени тяжести и прогрессирования заболевания. К субстратам возбуждения и агрессии можно отнести лобную кору и поясную извилину, кроме того, показана вовлеченность островковой доли, миндалина и гиппокамп. Помимо этого в патогенезе психомоторного возбуждения рассматривают дисбаланс холинергической, дофаминергической, а также глутаматергической системы. Возникновение ажитации при БА тесно взаимосвязано с лобной дисфункцией и даже может быть манифестным признаком ее возникновения [8, 19, 21].

Бредовые расстройства при БА, по данным структурной и функциональной нейровизуализации, связаны с атрофией, гипоперфузией и гипометаболизмом в коре лобных долей, правой височной доле и правом гиппокампе. Развитие зрительных галлюцинаций ассоциировано в основном с атрофией белого вещества в затылочной доле [8].

Оценка ННПР проводится во время беседы с пациентом и его ближайшими родственниками, сбора жалоб и анамнеза. Следует задавать направленные вопросы, а для количественной оценки использовать различные психометрические шкалы. Наиболее часто в клинической практике используются следующие шкалы: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Корнельская шкала депрессии при деменции (Cornell Scale for Depression in Dementia, CSDD), шкала апатии и др. [22]. Для оценки всего спектра психопатологических синдромов предпочтительнее использовать НПО. С его помощью можно оценить частоту и выраженность 12 основных клинических симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение, депрессия, тревога, апатия, раздражительность, эйфория, расторможенность, аномальная двигательная активность, нарушение пищевого поведения и нарушение сна. При этом симптом считается клинически значимым, если его оценка соответствует 4 баллам и более [23].

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее диагностику и ведение пациентки с БА и ННПР.

Пациентка М., 70 лет, обратилась на специализированный амбулаторный прием в сопровождении дочери с жалобами на прогрессирующее снижение памяти на недавние события в течение последних трех лет. Стала часто задавать родственникам одни и те же вопросы в непродолжительные периоды времени, все тщательно записывать, чтобы не забыть. Перестала читать книги, так как быстро забывает содержание прочитанного фрагмента. Стала значительно меньше готовить из-за невозможности вспомнить рецепты любимых блюд. В течение последнего года полностью избегает поездок в другие районы города и на метро, путается в датах. Иногда возникают трудности при подборе нужного слова в разговоре. Все домашние дела стала выполнять медленнее, повысилась утомляемость от повседневной деятельности. С этими жалобами пациентка неоднократно обращалась в поликлинику по месту жительства к терапевту и неврологу. Был поставлен диагноз «хроническая ишемия головного мозга», получала курсовую терапию вазоактивными и метаболическими препаратами без существенного эффекта с постепенным нарастанием мнестических расстройств. Нейропсихологическое обследование не проводилось. В течение последних 6 мес дочь пациентки стала отмечать не свойственные больной ранее изменения в поведении. Появились резкие перемены настроения, стала раздражительной по отношению к внукам, часто вступает в ссоры с ними, «срывается по пустякам». Иногда без причины хлопает дверьми и позволяет себе необоснованные резкие высказывания.

Пациентка имеет высшее образование, по специальности — учитель математики, в настоящее время на пенсии. Вдова, проживает с дочерью и двумя внуками. Травм, операций, инфекционных заболеваний не было. Профессиональных вредностей не имела. Аллергологический анамнез неотягощен. Вредные привычки отрицает. В течение 15 лет имеет артериальную гипертензию (до 160/100 мм рт. ст.), постоянно принимает антигипертензивные препараты. Около двух лет назад при проведении электрокардиографии (ЭКГ) обнаружена атриовентрикулярная блокада 2-й степени. У бабушки пациентки отмечались выраженные нарушения памяти в возрасте старше 80 лет.

При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, умеренно дезориентирована во времени (не может назвать чис-

ло и день недели), частично в месте (не называет клинику). Пациентка повышенного питания, масса тела 82 кг при росте 170 см. Артериальное давление — 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 62 в 1 мин, частота дыхания — 16 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Физиологические отправления в норме. При неврологическом осмотре, за исключением когнитивных нарушений (КН), изменений не обнаружено. Отмечены сниженный фон настроения и легкая тревожность.

В нейропсихологическом статусе на первый план выходит выраженный дефект эпизодической памяти. В тесте на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — девять слов (самостоятельно названо пять слов, четыре слова — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — четыре слова (самостоятельно названо два слова, два слова — с подсказкой), при выполнении теста отмечается семь посторонних влечений (в норме посторонних влечений не отмечается). Семантические подсказки полностью не эффективны, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. При выполнении Бостонского теста называния потребовалось 10 фонематических подсказок, что указывает на наличие амнестической дисфазии (нарушение номинативной функции речи). Выявлена умеренная конструктивная диспраксия — результат теста рисования часов составил 6 баллов (нет стрелок на циферблате). Гнозис не нарушен. Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе. Тест соединения цифр, часть А — 92 с, тест соединения цифр и букв, часть Б — 145 с, что выходит за допустимые для возраста нормативы. Обращенную речь пациентка понимает полностью, собственная речь беглая, плавная, грамматически правильная, обеднена существительными. В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала шесть слов (при норме >15), в тесте литеральных ассоциаций (слова на букву «с») — 10 слов (при норме >12). Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (15 баллов из 18 по результату Батарей тестов для оценки лобной дисфункции). В пробе «кулак — ребро — ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программ. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Счет сохранен. Чтение и письмо не нарушены. Общая тяжесть КН по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составила 23 из 30 баллов. Результаты оценки эмоциональной сферы по формальным шкалам указывали на отсутствие клинически значимых тревоги и депрессии: по CSDD — 6 баллов (клинически значимой депрессии соответствует результат ≥8 баллов), по HADS — 8 баллов (субклиническая тревога/депрессия). По НПО пациентка набрала 18 баллов из 144: клинически значимыми были: возбуждение/агрессия — 4 балла, раздражительность/эмоциональная лабильность — 8 баллов; тревога и депрессия — по 3 балла (клинически не значимы). Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования, ведущими являются выраженные модально-неспецифические нарушения мнестических функций по «гиппокампальному типу» в сочетании с умеренными расстройствами зрительно-пространственных функций, амнестической дисфазией и умеренно выраженными нарушениями управляющих лобных функций. Степень когнитивного дефекта соответствует легкой деменции, так как КН привели к социальной и бытовой дезадаптации — пациентка не способна ориентироваться за пределами своего микрорайона, испытывает некоторые ограничения в выполнении повседневных дел.

Дополнительные методы исследования: в общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов

цитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витаминов В₁₂) изменений не обнаружено. ЭКГ: ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений — 60 в 1 мин, атрио-вентрикулярная блокада 2-й степени, гипертрофия левого желудочка. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий головы со стенозированием устья правой внутренней сонной артерии на 30% и левой на 20%. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, на корональных срезах T2-взвешенных изображений выявляются атрофические изменения, наиболее выраженные в области височных долей и гиппокампов (см. рисунок).

Таким образом, данные анамнеза, нейропсихологического обследования и нейровизуализационные изменения позволили диагностировать возможную БА с поздним началом. Ухудшали состояние пациентки и ее родственников раздражительность, возбуждение и субклинически выраженные тревога и депрессия. Пациентке даны рекомендации по регулярной физической активности, когнитивному тренингу, включающие упражнения на логику, зрительно-пространственные функции, память и речь. Учитывая наличие у пациентки атриовентрикулярной блокады 2-й степени, было рекомендовано начать лечение антагонистами NMDA-рецепторов в качестве базовой симптоматической терапии. Пациентке назначен акатинол мемантин с повышением дозы по стандартной схеме до 20 мг/сут.

Во время повторных консультаций, через 6 и 12 мес, пациентка сообщила о положительной динамике: повысилась толерантность к умственным нагрузкам. Со слов родственников, эмоциональное состояние улучшилось: стала менее тревожна и раздражительна. Агрессию по отношению к внукам не проявляет. По данным нейропсихологического обследования отмечается незначительное увеличение количества слов при отсроченном воспроизведении в тесте на память «12 слов»: через 6 мес — шесть слов (три слова самостоятельно, три — с подсказкой), через 12 мес — пять слов (два слова самостоятельно, два — с подсказкой), уменьшилось количество посторонних влечений. Практис, гнозис, речь — без существенных изменений. По КШОПС пациентка набрала 24 и 25 баллов (через 6 и 12 мес соответственно). HADS: депрессия — 6 баллов (норма), тревога — 7 баллов (норма). По НПО пациентка набрала 10 баллов из 144 (все показатели клинически не значимые). Рекомендовано продолжить терапию акатинолом мемантином в суточной дозе 20 мг.

Обсуждение

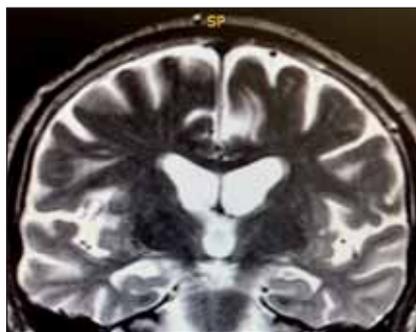
В представленном клиническом наблюдении возможной БА с поздним началом, диагностированной на стадии легкой деменции, на фоне проводимой терапии удалось добиться стабилизации состояния КФ, уменьшить выраженность эмоциональных расстройств и агрессии. Важно отметить, что положительной динамики в отношении ННПР удалось достичь без дополнительного назначения антипсихотических препаратов на фоне базовой симптоматической терапии БА.

У нашей пациентки отмечались психомоторное возбуждение и агрес-

сия, что могло представлять непосредственную угрозу как для нее самой, так и для членов семьи. Данные нарушения могут быть связаны со степенью тяжести КН, являться предиктором неблагоприятного течения заболевания и его исхода. Согласно данным литературы, наиболее четкая связь прослеживается между выраженностью деменции и тяжестью психомоторного возбуждения и вербальной агрессии [24].

Надо отметить, что пациенты с БА крайне редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, в то время как данный метод воздействия представляется чрезвычайно важным и во многих международных рекомендациях рассматривается в качестве средства лечения первой линии [3, 24, 25]. Изменение поведения пациента, его настроения, возбуждение и агрессия зачастую бывают спровоцированы внешними факторами: некорректным общением с больным, проявлением интеркуррентных заболеваний либо другими потенциально устранимыми причинами, на которые важно и нужно воздействовать. Так, шумное помещение, громкая музыка, яркие краски в окружающей обстановке могут спровоцировать возбуждение и агрессию пациента. Большое значение имеет обучение родственников и лиц, ухаживающих за пациентом с БА, что позволяет наладить оптимальные взаимоотношения между ними; также рекомендуется максимально поддерживать активный образ жизни пациента, вовлекать его в домашние и семейные дела, приготовление пищи, способствовать общению с родственниками, друзьями, соседями. Ведущими направлениями в ведении пациентов с КН и ННПР при БА являются когнитивный тренинг, когнитивная стимуляция и когнитивная реабилитация. При этом могут применяться методы влияния на утраченные или сниженные КФ посредством воздействия на более сохранные (например, запоминание слов при помощи зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с мелкой моторикой рук для улучшения памяти и речи). Расширенное нейропсихологическое исследование позволит выявить относительно сохранные КФ и в дальнейшем опираться на них при работе с пациентом [3, 25].

Серьезной ошибкой в ведении пациентов с БА и ННПР является чрезмерное назначение им антипсихотиков и седативных средств, нередко, к сожалению, до или даже вместо базисной симптоматической терапии деменции, что сопровождается большим риском нежелательных явлений. Длительное наблюдение за пациентами с БА, принимающими антипсихотические препараты, выявляет у них повышенный риск смертельного исхода, развития экстрапирамидных нарушений (включая злокачественный нейролептический синдром), кардиоваскулярных нарушений (инфарктов и инсультов), удлинение интервала Q–T на ЭКГ, усугубление постуральных нарушений с частыми падениями, а также выраженный седативный эффект, что нарушает мобильность пациента, затрудняет уход за ним и приводит к еще большему снижению повседневной активности и быстрому прогрессированию КН [3, 24, 26–29]. В метаанализе 15 рандоми-



Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки М.: T2-взвешенное изображение, корональный срез через область гиппокампов
Magnetic resonance imaging of the female patient's M. brain: T2-weighted image, coronal section through the hippocampus regions

зированных исследований, направленных на изучение влияния атипичных нейролептиков и включавших более 5 тыс. пациентов с деменцией, показаны положительный эффект арипипразола и рисперидона и отсутствие какого-либо эффекта оланзапина. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии кветиапина, однако результаты его исследования плохо систематизированы, что не позволило включить их в анализ [20, 24]. Но, несмотря на относительно доказанную эффективность использования нейролептиков для купирования поведенческих и психотических нарушений при деменции, наибольшие проблемы возникают при оценке их безопасности. Это обуславливает нежелательность применения данной группы препаратов у пожилых людей вообще и у пациентов с БА в частности, причем следует отметить, что, несмотря на более благоприятный профиль безопасности, исходно заявленный у атипичных нейролептиков, риск сердечно-сосудистых осложнений вследствие их применения оказался даже выше, чем при использовании типичных антипсихотиков [24].

Также чрезвычайно опасным для пациентов с БА является назначение бензодиазепинов (особенно феназепам) для коррекции ННПР (в том числе нарушений сна). Данные препараты оказывают достоверно негативное влияние на течение заболевания, вызывают неуклонное прогрессирование КН, привыкание, лекарственную зависимость, синдром отмены, дневную сонливость (что, в свою очередь, повышает риск инфаркта и инсульта) и другие серьезные побочные эффекты. Поэтому для лечения нарушений сна у пациентов с БА целесообразно использовать методики гигиены сна, когнитивно-поведенческую терапию и препараты мелатонина, не оказывающие негативного влияния на КФ [3, 28].

Лекарственная терапия ННПР при БА включает препараты двух фармакотерапевтических групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ; донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин и его аналоги). Данные препараты в различных исследованиях у пациентов с БА и другими формами деменции способствовали изменению траектории когнитивного снижения, а также противодействовали развитию сопутствующих поведенческих и психических нарушений. Применение данных препаратов для коррекции возбуждения может способствовать не только ослаблению возникающего возбуждения и других ННПР (как в случае с нашей пациенткой, когда применение мемантина позволило ослабить проявления ажитации, агрессии, раздражительности), но и предупреждению развития данных симптомов. Если присоединение данных нарушений происходит на фоне приема базисных антидементных средств, то следует рассмотреть возможность повысить их дозу, перейти от монотерапии к комбинированной терапии (например, сочетание ИХЭ и мемантина) и лишь затем решать вопрос о добавлении к терапии средств чисто симптоматического действия (например, атипичный нейролептик в минимально эффективной дозе или антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) [3, 24, 29].

Биологические механизмы, связывающие когнитивные и поведенческие нарушения у пациентов с БА, до сих пор остаются предметом обсуждения. Благодаря достижениям молекулярной биологии представления о функционировании глутаматергической системы значительно расширились. Обнаружено, что при БА содержание глутаматных

рецепторов в гиппокампе существенно снижено, причем степень снижения коррелирует с тяжестью деменции. Доказаны нейротоксические свойства глутамата (явление эксайтотоксичности). Один из препаратов для базисной симптоматической терапии БА — мемантин (Акатинол мемантин®, Merz Pharma, Германия), который представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Глутамат является возбуждающим медиатором, выброс которого увеличивает энергозатраты постсинаптического нейрона. При нейродегенеративных заболеваниях эксайтотоксичность, связанная с избыточной стимуляцией NMDA-глутаматных рецепторов, приводит к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, затрудняя процессы обучения, а также к истощению энергетических ресурсов клетки, повреждению и гибели нейронов. Согласно данным литературы, дисфункция лобных долей и наличие нейрофибриллярных клубочков в коре лобных долей и поясной извилины связаны с возникновением таких поведенческих расстройств у пациентов с БА, как возбуждение и агрессия [19, 21, 30–33]. Предполагается, что положительный эффект мемантина в отношении поведенческих расстройств при БА связан с коррекцией нарушений глутаматергической нейротрансмиссии в этих областях. При БА избыточно фосфорилированный тау-протеин образует нейрофибриллярные клубочки, повышенное содержание которых в коре лобных долей и поясной извилины коррелирует с возбуждением, агрессией по НПО у больных БА [32, 33]. Считается, что мемантин уменьшает симптомы возбуждения и агрессии за счет снижения образования нейрофибриллярных клубочков в нейронах посредством воздействия на фосфорилирование тау-протеина.

Ретроспективный анализ исследования В. Reisberg и соавт. [34] отдельных симптомов по НПО выявил значительные преимущества терапии мемантином по сравнению с плацебо на момент окончания исследования по таким симптомам, как бредовые расстройства и возбуждение/агрессия. В другом исследовании [35], где применялась комбинированная терапия мемантином и донепезилом, отмечена значимая редукция симптомов агрессии, раздражительности и нарушений пищевого поведения у больных БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. Положительное влияние комбинированной терапии на возбуждение/агрессию проявлялось либо в виде уменьшения симптомов в начале лечения, либо в виде задержки появления этих симптомов у пациентов без таковых до начала терапии. Данные метаанализа S. Gauthier и соавт. [36] показали, что мемантин эффективен в отношении лечения и профилактики поведенческих симптомов при БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. Значимое улучшение наблюдалось по таким симптомам, как бредовые расстройства и возбуждение/агрессия. В 2017 г. Т. Kishi и соавт. опубликовали результаты метаанализа эффективности и переносимости мемантина [37, 38]. В метаанализ были включены результаты 30 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований мемантина при БА. Общее число пациентов, включенных в метаанализ, составило 7567. Одиннадцать исследований (n=3298) были посвящены сравнению мемантина и плацебо, 17 исследований — сравнению комбинированного применения мемантина и ИХЭ с монотерапией ИХЭ (n=4175). Мемантин продемонстрировал значительный клинический эффект как в виде монотерапии по сравнению с плацебо,

так и при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией только ИХЭ. На фоне применения мемантина была показана положительная динамика когнитивных и поведенческих нарушений, а также улучшение качества жизни пациентов и уменьшение времени, необходимого на уход за ними. Мемантин оказал значительное положительное влияние на возбуждение/агрессию, расторможенность, а также галлюцинации и раздражительность / эмоциональную лабильность. Проведенный метаанализ, кроме того, показал, что пациенты с БА значимо реже демонстрируют побочные эффекты на фоне терапии мемантином, а также реже прекращают лечение. По данным метаанализа, посвященного лабораторным исследованиям нейропротективного и антиамилоидного действия мемантина при БА, показано, что мемантин, предположительно, может воздействовать на несколько звеньев патогенеза БА. Наряду со снижением скорости отложения интрацеребрального амилоида и уменьше-

нием уровня бета-секретазы были отмечены повышение концентрации мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF), снижение параметров, отражающих окислительный стресс, а также показателей микроглиальной реакции и иммунного воспаления [39].

Заключение

Таким образом, для улучшения качества жизни пациентов с БА и их родственников представляется чрезвычайно важной коррекция не только КН, но и ННПР. Для этого целесообразно использовать нефармакологические методы коррекции, а также препараты для базисной терапии деменции, в том числе может быть рекомендован акатинол мемантин. Антипсихотические средства нужно использовать с осторожностью и только у пациентов с низким риском осложнений и/или в тех случаях, когда другие методы терапии неэффективны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АВ и др. Деменция: Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 24.02.2021). [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AV, et al. *Demencii: Rukovodstvo dlya vrachev* [Dementia. Guidance for doctors]. Moscow: Medpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed 24.02.2021) (In Russ.)].
3. Парфенов ВА. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 [Parfenov VA. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 (In Russ.)].
4. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2016;12(4):459-509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001
5. Germain S, Adam S, Olivier C, et al. Does cognitive impairment influence burden in caregivers of patients with Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):105-14. doi: 10.3233/JAD-2009-1016
6. Eikelboom WS, van den Berg E, Singleton EH, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Symptoms Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum: Cross-sectional and Longitudinal Associations. *Neurology*. 2021 Sep 28;97(13):e1276-e1287. doi: 10.1212/WNL.0000000000012598. Epub 2021 Aug 19.
7. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:264-71. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.069. Epub 2015 Oct 24.
8. Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom-general and -specific lesion patterns. *Mol Neurodegener*. 2021 Jun 7;16(1):38. doi: 10.1186/s13024-021-00456-1
9. Murman DL, Chen Q, Powell MC, et al. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1721-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000036904.73393.e4
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
11. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
12. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.
13. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging– Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
14. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(2):115-26. doi: 10.1159/000112509. Epub 2007 Dec 14.
15. Wiels WA, Wittens MMJ, Zeeuws D, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to AD: Relation With Disease Stage and Cognitive Deficits. *Front Psychiatry*. 2021 Aug 17;12:707580. doi: 10.3389/fpsy.2021.707580. eCollection 2021.
16. Moran M, Walsh C, Lynch A, et al. Syndromes of behavioural and psychological symptoms in mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Apr;19(4):359-64. doi: 10.1002/gps.1091
17. Defrancesco M, Marksteiner J, Kemmler G, et al. Specific Neuropsychiatric Symptoms Are Associated with Faster Progression in Alzheimer's Disease: Results of the Prospective Dementia Registry (PRODEM-Austria). *J Alzheimers Dis*. 2020;73(1):125-33. doi: 10.3233/JAD-190662
18. Вознесенская ТГ, Медведева АВ, Яхно НН. Некогнитивные нервно-психические расстройства при болезни Альцгеймера и их коррекция. *Неврологический журнал*. 2010;15(4):18-24. [Voznesenskaya TG, Medvedeva AV, Yakhno NN. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease and its correction. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2010;15(4):18-24 (In Russ.)].
19. Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med*. Jun-Oct 2015;43-44:25-37. doi: 10.1016/j.mam.2015.05.005. Epub 2015 Jun 3.

20. Kales H, Gitlin L, Lyketsos C. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015 Mar 2;350:h369. doi: 10.1136/bmj.h369
21. Senanarong V, Cummings JL, Fairbanks L, et al. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):14-20. doi: 10.1159/000074080. Epub 2003 Oct 13.
22. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 6-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2018. 320 с. Доступно по ссылке: https://static-ru.insales.ru/files/1/4942/10457934/original/nervno_psix_nar.pdf (дата обращения 24.02.2021). [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests. Moscow: Medpress-inform; 2018. 320 p. Available from: https://static-ru.insales.ru/files/1/4942/10457934/original/nervno_psix_nar.pdf (accessed 24.02.2021) (In Russ.)].
23. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2308-14. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308
24. Васенина ЕЕ, Ганькина ОА. Нейропсихиатрические нарушения при деменции: механизмы развития и подходы к коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;6(2):58-65. doi: 10.17116/jnevro20171176258-65 [Vasenina EE, Gan'kina OA. Neuropsychiatric disorders in dementia: mechanisms and treatment approach. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;6(2):58-65. doi: 10.17116/jnevro20171176258-65 (In Russ.)].
25. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020 May;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289. Epub 2018 Sep 7.
26. Kales H, Kim H, Zivin K, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012 Jan;169(1):71-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030347. Epub 2011 Oct 31.
27. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients with Dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.173501
28. Ettcheto M, Olloquequi J, Sanchez-Lopez E, et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jan 8;11:344. doi: 10.3389/fnagi.2019.00344. eCollection 2019.
29. Suzuki Y, Sakakibara M, Shiraishi N, et al. Use of Anti-Dementia Drugs Reduces the Risk of Potentially Inappropriate Medications: A Secondary Analysis of a Nationwide Survey of Prescribing Pharmacies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(5):526-32. doi: 10.1159/000512043. Epub 2020 Dec 4.
30. Колыхалов ИВ. Лечение поведенческих и психотических симптомов болезни Альцгеймера: вклад мемантина. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2013;(3-4):17-20. [Kolykhalov IV. Treatment of behavioral and psychotic symptoms of Alzheimer's disease: the contribution of memantine. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2013;(3-4):17-20 (In Russ.)].
31. Francis PT. Altered Glutamate Neurotransmission and Behaviour in Dementia: Evidence from Studies of Memantine. *Current Mol Pharmacol*. 2009 Jan;2(1):77-82. doi: 10.2174/1874467210902010077
32. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub
33. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):355-61.
34. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
35. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006 Jul 11;67(1):57-63. doi: 10.1212/01.wnl.0000223333.42368.fl
36. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatric Psych*. 2008 May;23(5):537-45. doi: 10.1002/gps.1949
37. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
38. Преображенская ИС. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении неврологических заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-71-77 [Preobrazhenskaya IS. NMDA receptor antagonists in the treatment of neurological diseases. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-71-77 (In Russ.)].
39. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-40. doi: 10.3233/JAD-170672

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.09.2021/19.10.2021/26.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by «Merz». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>
Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>