

Коррекция нейропсихических нарушений при болезни Альцгеймера

Коберская Н.Н.

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, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Поведенческие и нейропсихические симптомы встречаются у 80% пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и представляют собой одну из наиболее частых причин ранней госпитализации и увеличения затрат на лечение. Считается, что развитие психических расстройств (ПР) является маркером ряда дополнительных неблагоприятных исходов у пациентов с БА. Заболевание сопровождается развитием других поведенческих нарушений, наиболее неприятными из которых являются ажитация (возбуждение) и агрессия. В статье рассматриваются причины и факторы, которые могут спровоцировать развитие ПР при БА. Традиционно применяемые фармакотерапевтические методы лечения ПР при БА в этой возрастной группе имеют ограниченную эффективность и характеризуются высокой токсичностью. Прием антипсихотиков часто ассоциируется с серьезными побочными эффектами и повышенной смертностью у пациентов с деменцией. Рассмотрен клинический случай БА с развитием нейропсихических нарушений. Обсуждается вопрос нефармакологических стратегий, которые показали себя более эффективными по сравнению с фармакологическим лечением и имеют меньше побочных эффектов, чем фармакотерапия нейролептиками. На примере приведенного клинического случая показаны современные подходы к коррекции таких осложнений и ведению данной группы пациентов. Представляется целесообразным применение мемантина (акатинола мемантина) у пациентов с нейропсихическими симптомами БА. В клинических исследованиях мемантин продемонстрировал положительный эффект в виде снижения скорости ухудшения общих, когнитивных, функциональных и поведенческих показателей по сравнению с лечением нейролептиками. Препарат характеризуется минимальным количеством побочных эффектов и ограниченным спектром противопоказаний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; нейропсихические нарушения; мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН. Коррекция нейропсихических нарушений при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):54–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-54-61

Neuropsychiatric disorders correction in Alzheimer's disease

Koberskaya N.N.

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

Behavioral and neuropsychiatric symptoms occur in 80% of patients with Alzheimer's disease (AD) and represent one of the most common reasons for early hospitalization and increased treatment costs. It is believed that the development of mental disorders (MD) is a marker of a number of additional adverse outcomes in patients with AD. The disease is accompanied by the development of other behavioral disorders, the most unpleasant of which are agitation (excitation) and aggression. The article discusses the causes and factors that can provoke the development of MD in AD. Traditionally used pharmacotherapeutic methods for the treatment of MD in AD in this age group have limited efficacy and are characterized by high toxicity. Antipsychotics are often associated with serious side effects and increased mortality in patients with dementia. A clinical case of AD with the development of neuropsychiatric disorders is presented. We discuss the issue of non-pharmacological strategies that have been shown to be more effective than pharmacological treatment and have fewer side effects than antipsychotic pharmacotherapy. On the example of the given clinical case, modern approaches to the correction of such complications and the management of this group of patients are shown. It seems appropriate to use memantine (akatinol memantine) in patients with neuropsychiatric symptoms of AD. In clinical studies, memantine has shown a positive effect in terms of reducing the rate of deterioration of general, cognitive, functional and behavioral parameters compared with treatment with antipsychotics. The drug is characterized by a minimum number of side effects and a limited range of contraindications.

Keywords: Alzheimer's disease; cognitive impairment; neuropsychiatric disorders; memantine.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN. Neuropsychiatric disorders correction in Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):54–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-54-61

В эпидемиологических исследованиях психические расстройства (ПР) при болезни Альцгеймера (БА) выявляются в 25% случаев [1]. Частота развития ПР зависит от стадии БА: она относительно низкая на продромальной и ранней стадиях БА и высокая на средней и поздней стадиях [2, 3]. Считается, что развитие ПР является маркером ряда дополнительных неблагоприятных исходов у таких пациентов. БА сопровождается развитием и других поведенческих нарушений. Развитие ПР при БА связано с большим стрессом для семьи и лиц, осуществляющих уход за пациентами [4], более выраженными функциональными нарушениями [5], большей частотой госпитализаций [6], ухудшением общего состояния здоровья пациента и повышенной смертностью [7]. В нескольких исследованиях с использованием компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) была обнаружена ассоциация ПР при БА с атрофией правой лобной доли [8]. Исследования с помощью однофотонной эмиссионной КТ показали снижение церебральной перфузии преимущественно в лобных областях коры у пациентов с БА и ПР по сравнению с БА без ПР [9]. Известно, что лобные доли имеют отношение к извлечению личных эпизодических воспоминаний, а развитие конфабуляций и бредовых идей коррелирует с неспособностью такого извлечения [8]. Y. Stern и соавт. [10] выявили, что ПР были связаны с более быстрым снижением когнитивных функций (КФ) у пациентов с БА. В случаях деменции, когда КФ нарушены, пациенты теряют способность полноценно общаться и выражать свои мысли. В таких случаях нарушения поведения являются способом привлечь к себе внимание [11]. Психотические симптомы часто предшествуют или сопутствуют другим нервно-психическим симптомам, таким как возбуждение, агрессия и депрессия [12]. К числу симптомов, наиболее неприятных для лиц, ухаживающих за больными, относятся agitation и агрессия, которые также являются одними из наиболее распространенных ПР. Было показано, что от 45 до 80% пациентов с деменцией страдают от хронической боли [13]. Нарушение КФ ограничивает возможность сообщить о боли и тем самым увеличивает риск нарастания последней из-за того, что ее не диагностируют и не лечат [13]. Боль и скука являются важными детерминантами возбуждения и агрессии [14].

В таблице приведены факторы, провоцирующие развитие ПР у пациентов с БА как со стороны самого пациента, так и со стороны ухаживающего лица или окружающей среды.

Традиционно применяемые фармакотерапевтические методы лечения ПР при БА в этой возрастной группе пациентов имеют ограниченную эффективность и высокую токсичность. Галоперидол является наиболее изученным из традиционных нейролептиков и имеет эффективность от легкой до умеренной по сравнению с плацебо у пациентов с психозом и/или возбуждением при БА [15]. Однако он вызывает серьезные побочные эффекты, а именно: синдром паркинсонизма, позднюю дискинезию и акатизию. В более поздних исследованиях изучались атипичные нейролептики, такие как рисперидон, оланзапин и кветиапин. Эти препараты обладают эффективностью, сходной с эффективностью обычных нейролептиков при БА, но с меньшей частотой двигательных побочных эффектов [16]. Тем не менее их применение было сопряжено с учащением цереброваску-

лярных нежелательных явлений и увеличением смертности после краткосрочного лечения [16], что характерно и для традиционных нейролептиков [17]. В отличие от антипсихотиков, доказательная база эффективности других препаратов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, намного меньше [17]. Атипичные нейролептики являются наиболее широко используемыми при развитии ПР у пациентов с БА фармакологическими препаратами. Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом атипичных антипсихотиков при психозах в рамках БА, хорошо известны и включают в себя повышенный риск паркинсонизма, отеков, падений, тромбоза глубоких вен, пневмонии, инсульта и почти двукратного увеличения риска смерти [18, 19]. Эти результаты привели к тому, что Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выдало предупреждение об опасности использования нейролептиков у пациентов с деменцией.

Клинические исследования показали, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин могут оказывать существенное влияние на нервно-психические симптомы. Имеются данные о том, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы эффективны в лечении зрительных галлюцинаций у пациентов с болезнью диффузных телец Леви [20].

Представляем клинический случай БА с развитием поведенческих и психических нарушений, которые были купированы приемом акатинола мемантина.

Пациентка Т., 70 лет, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета в сопровождении дочери с жалобами на забывчивость в течение последних двух лет и нарушение ориентировки в новой местности. Со слов дочери, пациентка поехала в гости к сестре, вышла из ее квартиры в магазин и, вернувшись, не смогла найти квартиру сестры. Дезориентировалась в ситуации, стала возбужденной. Пыталась уехать домой, в ответ на попытку ее задержать возбуждение усиливалось, пациентка станови-

Факторы, провоцирующие развитие ПР при БА

Factors provoking the development of mental disorders in Alzheimer's disease

Со стороны пациента	Со стороны ухаживающего лица	Факторы окружающей среды
1. Острое заболевание	1. Эмоциональное состояние (дистресс, депрессия, усталость)	1. Чрезмерная стимуляция
2. Болевые ощущения	2. Синдром выгорания	2. Вопросы безопасности
3. Сенсорные нарушения	3. Проблемы с коммуникацией	3. Отсутствие упорядоченности
4. Преморбидные психические состояния	4. Неоправданные ожидания	4. Недостаток света
5. Неудовлетворенные чувства (усталость, нарушение сна, голод, жара, скука)	5. Стиль общения	5. Район проживания
	6. Ограниченные ресурсы (человеческие, финансовые)	

лась агрессивной. Дочь была вынуждена приехать и забрать ее домой. Дома пациентка успокоилась, но после этого случая стали отмечаться резкие перепады настроения, она становилась раздражительной, начинала звонить дочери, высказывая различные необоснованные претензии (по типу бреда ущерба), периодически отмечались плаксивость, раздражительность, что послужило поводом для обращения к врачу. На момент осмотра пациентка, по специальности педагог, около двух лет не работает по причине выхода на пенсию. Проживает с мужем, полностью обслуживает себя и мужа, который перенес инсульт, готовит, стирает. Опрятна, личную гигиену соблюдает, себя обслуживает, но имеются сложности в повседневной деятельности (не способна оплачивать счета, испытывает затруднения при посещении магазинов). Наследственный анамнез: у бабушки пациентки по материнской линии отмечались выраженные проблемы с памятью, никого не узнавала, не могла выйти из дома без сопровождения. Пациентка страдает артериальной гипертензией с обычными значениями артериального давления (АД) 140/90 мм рт. ст., постоянно принимает антигипертензивную терапию. Имеет взрослую здоровую дочь.

При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, отмечается амнестическая дезориентировка во времени, в месте ориентирована правильно. Опрятна, личную гигиену соблюдает, себя обслуживает. Соматический статус: астенического телосложения; кожные покровы чистые, сухие и теплые на ощупь; слизистые оболочки чистые; периферические лимфатические узлы без особенностей. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет; частота дыхания 16 в 1 мин; АД 140/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 62 уд/мин, пульс ритмичный. Тоны сердца приглушены, патологических шумов нет. Перкуторные границы печени не изменены, живот при пальпации мягкий, безболезненный, стул регулярный, дизурии нет.

В неврологическом статусе: черепно-мозговая иннервация интактна, положительные рефлексы орального автоматизма, парезов нет, сухожильные рефлексы живые, патологических знаков нет, чувствительность интактна, координационные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчива, тазовые функции контролирует.

Нейropsychологическое исследование: отношение к обследованию положительное, разговорчива, охотно рассказывает о своих проблемах, адекватна, старается выполнить все предложенные задания, при неудаче расстраивается. Речь пациентки правильная, аграмматизмов не отмечается, понимание речи не нарушено, видимых трудностей с подбором слов нет. Беглость речи снижена: тест на название литеральных ассоциаций (слова на букву «с») — восемь слов (норма — 12 слов и более в течение 1 мин), название категориальных ассоциаций (животные) — пять слов (норма — 12 слов и более в течение 1 мин). Понимание логико-грамматических, сравнительных конструкций и пространственных предлогов не нарушено. Чтение сохранено. Письмо не нарушено. Выявляются модально-неспецифические нарушения памяти в тесте «12 слов»: непосредственное воспроизведение — восемь слов (самостоятельно названо пять слов, три слова названо с подсказкой), отсроченное воспроизведение — пять слов (самостоятельно названо два слова, три слова названо с подсказкой), при выполнении теста отмечается шесть посторонних влечений. Кинестетический праксис, динамический праксис сохранены. Оральный, беспредметный, регуляторный праксис не нарушен.

Выявляются нарушения конструктивного праксиса. Простой предметный, лицевой гнозис сохранены. Выявляются выраженные зрительно-пространственные нарушения в тесте рисования часов — 5 из 10 баллов (нарушена структура циферблата). По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 21 из 30 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 16 из 18 баллов. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Счет, функция обобщения сохранены.

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования ведущими являются выраженные модально-неспецифические нарушения мнестических функций, зрительно-пространственные нарушения и нарушения конструктивного праксиса, что характерно для первичных атрофических процессов преимущественно в теменно-височных отделах коры головного мозга. Когнитивные нарушения достигают деменции легкой степени выраженности.

Оценка психических и поведенческих расстройств по нейропсихиатрическому опроснику составила 17 баллов, клинически значимыми у пациентки были симптомы возбуждения/агрессии, расторможенности и раздражительности.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, уровни фолиевой кислоты, витамина B₁₂, гормонов щитовидной железы — в пределах нормы.

Дуплексное сканирование: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов магистральных артерий головы без гемодинамически значимых стенозов.

Электрокардиография: частота сердечных сокращений — 68 уд/мин, синусовый ритм.

Консультация офтальмолога: ангиопатия сетчатки.

MPT головного мозга — исследование в стандартных последовательностях FSE и SE (в T1- и T2-взвешенном изображении), FLAIR, DWI, DTI, SWI, ASL, MPRAGE, интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система симметрична. Контуры желудочков ровные. Мамилло-понтинное расстояние не снижено. Арахноидальные пространства конвексальной поверхности мозга диффузно расширены. Атрофия вещества гиппокампов, продольная складчатость их головок выражена слабо, высота головок резко снижена. Дифференцировка вещества выражена недостаточно. Редукция объема тел гиппокампов. Мамиллярные тела малого объема, развернуты горизонтально. Выражены истонченность конвексальной и перисильвиарной кортикальной пластинки, атрофия предклинья. Атрофия червя и гемисфер мозжечка выражена в меньшей степени. Мозолистое тело грубо истончено на всем протяжении при относительной сохранности валика. SWI — отложение гемосидерина в пределах возрастной нормы. Патологические сосудистые структуры не выявлены. Единичные очаговые изменения белого вещества гемисфер большого мозга соответствуют микроангиопатии. Ликвородинамика компенсирована. Гипофиз в турецком седле. Структура железы без очаговых изменений. Краниовертебральный переход сформирован нормально. Интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография: не получен сигнал от потока в обеих соединительных артериях (незамкнутый виллизиев круг), сигнал от артериального потока диффузно ослаблен. МР-картина обеднена.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) / КТ, исследование головного мозга: радиофармпрепарат (РФП) — 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ), введено внутривенно 110 МБк, эффективная доза РФП — 2 мЗв, аллергической ре-

акции нет. На серии ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ головного мозга смещения срединных структур нет. Наружное ликворное пространство диффузно расширено. Боковые желудочки симметричные, расширены, III желудочек — до 13,5 мм. Сильвиева щель расширена с двух сторон. Отмечается асимметрия метаболической активности ФДГ в области коры теменных долей $R>L$, разница составляет 25%. Метаболическая активность в области коры височных долей с разницей 30% $R>L$. Метаболическая активность в области коры лобных долей с разницей 27% $R>L$. Метаболическая активность в области коры затылочных долей с разницей 26% $R>L$. В области передних отделов поясной борозды разница в метаболической активности составила 10% $R>L$, в заднем отделе — 7% $R<L$. В области гиппокампов разница метаболической активности ФДГ составляет 4,8% $R<L$. Заключение: по данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ отмечается диффузное снижение метаболической активности ФДГ в области коры с максимальным снижением в правой височной области. ПЭТ/КТ-картина с 18F-ФДГ может соответствовать нейродегенеративному заболеванию (картина характерна для БА).

При генетическом исследовании у пациентки был выявлен вариант E3/E4 гена APOE. Полиморфизм 388>C, Cys130Arg (rs429358), 526C>T, Arg176Cys (rs7412). E2, E3, E4. Для генотипов E2/E4, E3/E4, E4/E4 риск БА повышен в 2,6; 3,2; 14,9 раза соответственно. Таким образом, у пациентки риск БА повышен в 3,2 раза.

Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с определением уровня β -амилоида: выявлено диагностически значимое снижение уровня β -амилоида в ЦСЖ.

Клинический диагноз: БА с поздним дебютом, легкой степени выраженности, амнестическая форма. Фоновые заболевания: цереброваскулярная болезнь, церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия.

Рекомендовано: акатинол мемантин (1-я неделя по 5 мг утром 1 раз в день, 2-я неделя по 10 мг утром 1 раз в день, 3-я неделя по 15 мг утром 1 раз в день, с 4-й недели по 20 мг 1 раз утром постоянно вне зависимости от приема пищи). Даны рекомендации по когнитивному тренингу и нефармакологическим подходам (арт-терапия, музыкотерапия и др.). С дочерью проведена беседа, разъяснены симптомы болезни, причины развития психических и поведенческих нарушений, рассказано о возможных стратегиях поведения при развитии у пациентки возбуждения или агрессии.

При повторном осмотре через 3 мес на фоне лечения дочь отмечает положительную динамику нервно-психического состояния: исчезли вспышки раздражения, возбуждения и агрессии, при этом не отмечено ухудшения КФ, нейропсихологический статус пациентки стабильный, без отрицательной динамики, но нейропсихиатрическому опроснику пациентка набрала 4 балла без клинически значимых симптомов. Пациентка занялась скандинавской ходьбой и пошла на курсы живописи акварелью.

Обсуждение

Представлена пациентка пожилого возраста с прогрессирующими нарушениями памяти. У пациентки имеется положительный наследственный анамнез по БА (у бабушки пациентки по материнской линии отмечались выраженные проблемы с памятью). При определении этиологии когнитивных нарушений (данные, подтверждающие связь с патофизиологическим процессом БА) мы исключили со-

судистые, травматические, метаболические и другие причины когнитивного снижения; отмечается снижение познавательных функций с течением времени; имеется положительный анамнез в отношении генетической предрасположенности (выявлен APOE4-вариант). На МРТ у пациентки выявлена атрофия головного мозга и гиппокампов. По данным ПЭТ/КТ отмечается диффузное снижение метаболической активности в области коры с максимальным снижением в правой височной области. Было проведено исследование биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса, его наличие подтвердило обнаруженное снижение содержания β -амилоида в ЦСЖ.

Согласно критериям 2011 г., у нашей пациентки средняя вероятность альцгеймеровской этиологии процесса [21]. У пациентки развились поведенческие и психические нарушения в виде возбуждения, агрессии, раздражительности. Провоцирующим фактором, по всей видимости, послужили смена обстановки (поездка к сестре) и эпизод дезориентации в непривычной обстановке.

К факторам, которые могут усугубить или вызвать ПР при БА, относятся острые патологические состояния (например, боль, инфекция, обезвоживание), побочные эффекты медикаментозного лечения или взаимодействия лекарств, неудовлетворенные потребности (страх, недостаток сна, скука и др.) и ранее существовавшие психические заболевания (такие как биполярное расстройство, шизофрения) [22]. Существует достаточно доказательств того, что ПР могут развиваться, когда лицо, осуществляющее уход за пациентом, находится в состоянии стресса или депрессии. Другие факторы ухода за больными, которые могут вызвать или усугубить ПР, включают негативные стили общения лиц, осуществляющих уход (например, гнев, крик, негативный аффект) [23]. Развившиеся у нашей пациентки ПР послужили поводом для обращения к врачу.

Возбуждение является довольно распространенной проблемой у пациентов с БА. Хотя немедикаментозное лечение представляет собой терапию первой линии, эти методы часто эффективны не в полной мере. Этот факт может объяснить, почему различные категории психотропных препаратов используются для лечения возбуждения при БА: типичные (промазин) и атипичные нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные, антигистаминные препараты (гидроксизин) и растительные препараты. Последний Кокрейновский метаанализ [24] показал, что вальпроаты — препараты, которые широко используются для лечения «органического мозгового расстройства», — вполне могут оказаться неэффективными при лечении агитации у пациентов с деменцией. Лечение имеет высокий процент нежелательных явлений, и, следовательно, вальпроаты не могут быть рекомендованы для лечения агитации при БА. Было опубликовано несколько работ об эффективности антидепрессантов при агитации и психозах у больных с деменцией [25]. Нейролептики непропорционально часто используются у пожилых людей с различными целями, а не только при развитии психозов [26]. Во многих случаях нейролептики действуют в основном за счет неспецифического седативного эффекта и служат формой химического сдерживания: многие исследования показывают, что все атипичные нейролептики демонстрируют незначительную эффективность при нейропсихиатрической симптоматике у пациентов с БА [27]. Прием ан-

типсихотиков часто ассоциируется с серьезными побочными эффектами и повышенной смертностью у пациентов с деменцией [28]. Причины повышенной смертности при приеме антипсихотиков до сих пор неясны. Антипсихотическая терапия может привести к цереброваскулярным катастрофам (например, инсульту), сердечно-сосудистым осложнениям (например, ортостатической гипотензии, сердечной аритмии и удлинению интервала $Q-T$), метаболическим нарушениям, экстрапирамидным симптомам и постуральным расстройствам с падениями, а также к развитию застойной пневмонии [29]. В соответствии с критериями Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society, AGS), необходимо избегать назначения нейролептиков [30]. Применение антипсихотических препаратов у ослабленных пожилых пациентов неприемлемо. Согласно немецким рекомендациям, нейролептики следует использовать только при тяжелой форме ПР из-за неблагоприятных побочных эффектов. Их использование не может рассматриваться на регулярной основе [31]. Отмена этих препаратов имеет последствия, особенно при длительном применении, включая очевидный риск повторного обострения ПР. Метаанализ, опубликованный T. Declercq и соавт. [32], свидетельствует, что пациенты с БА могут быть выведены из хронического приема антипсихотических препаратов без вредного воздействия на их поведение.

Пациентке был назначен препарат акатинол мемантин, который входит в арсенал базисной терапии БА. Мемантин является умеренно аффинным неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-типа). Предполагается, что он уменьшает глутамат-индуцированную эксайтотоксичность нейронов, сохраняя при этом физиологическое влияние глутамата на обучение и объем памяти. Рецепторы NMDA-типа в большом количестве находятся в клетках гиппокампа и коры. Механизм, участвующий в обучении и памяти, вызывает долговременную активацию, опосредованную нейротрансмисмиттером глутамата через NMDA-рецептор. Однако повышенный уровень глутамата связан с эксайтотоксичностью нейронов. В клинических исследованиях мемантин оказывает значительное положительное влияние на КФ, поведение пациентов по сравнению с плацебо. У больных реже наблюдаются ухудшение настроения, возбуждение, раздражительность или бред [33, 34]. В приведенном клиническом случае прием акатинола мемантина также нивелировал возбуждение, агрессию и бредовые расстройства у нашей пациентки. В исследовании I.D. Maidment и соавт. [35] изучались поведенческие и психологические симптомы, связанные с деменцией, и анализировались данные о применении мемантина при лечении ПР. Результаты исследования указывают на то, что терапия мемантином снижает баллы нейропсихиатрической оценки (Нейропсихиатрический опросник; Neuropsychiatric inventory, NPI) и может быть эффективна в лечении ПР. Использование мемантина дает статистически значимые преимущества по сравнению с плацебо как по общему баллу, так и по отдельным пунктам NPI: бред, галлюцинации, возбуждение/агрессия и раздражительность/лабильность. Данные исследования свидетельствуют о том, что мемантин эффективен при лечении и профилактике поведенческих симптомов умеренной и тяжелой БА. Особенно стойкий положительный эффект наблюдался в отношении симптомов бреда и ажитации/аг-

рессии, которые, как известно, связаны с быстрым прогрессированием заболевания, увеличением нагрузки на ухаживающий персонал и увеличением затрат на лечение [36]. В клинических исследованиях мемантин показал положительный эффект в виде снижения скорости ухудшения когнитивных, функциональных и поведенческих показателей по сравнению с лечением нейролептиками. Примечательно, что улучшение по сравнению с плацебо наблюдалось в оценке индивидуальной повседневной жизни и поведения, особенно при развитии возбуждения. Эффективность мемантина была продемонстрирована у пациентов с недавно диагностированной БА, у пациентов, получавших ранее или в настоящее время ингибиторы ацетилхолинэстеразы, а также у пациентов с БА, находящихся как в стационарных, так и в социальных учреждениях. Профиль переносимости мемантина аналогичен таковому плацебо. Прием мемантина снижает зависимость, уменьшает время, необходимое для ухода, а также средние ежемесячные затраты на уход и социальные расходы пациентов [36]. Недавние исследования взаимосвязи между прогрессированием БА, нагрузкой на ухаживающих лиц и расходами на здравоохранение подчеркивают необходимость таких методов лечения, как прием мемантина, которые могут замедлить скорость развития БА [37]. В проспективном продольном рандомизированном открытом 12-месячном клиническом исследовании E. Cumbo и соавт. [38] оценивалось влияние четырех препаратов (мемантина, донепезила, ривастигмина, галантамина) на ПР у пациентов с БА. Лечение мемантином и ривастигмином привело к улучшению показателей NPI у большего числа пациентов соответственно (как и в представленном клиническом случае), особенно по пункту NPI «возбуждение/агрессия» (значимо по сравнению с исходным уровнем в группах мемантина и ривастигмина). Это исследование показало, что специфические препараты для лечения БА, особенно мемантин и ривастигмин, могут быть эффективны при применении для улучшения состояния пациентов с БА легкой и средней степени тяжести без серьезных побочных эффектов.

При ведении пожилых пациентов с БА и ПР эффективны немедикаментозные методы [39, 40]. Их можно разделить на прямые, которые нацелены на пациентов, и косвенные, нацеленные на окружающую среду [41]. Прямое вмешательство направлено на удовлетворение потребностей пациента и может включать модификацию образа жизни (например, диету, физическую активность) или психологическую терапию (арт-терапия, юмор, взаимодействие с домашними животными); косвенные вмешательства включают изменение физических параметров окружающей среды, таких как температура в помещении, уровень освещенности и шума, знакомство или обучение лиц, осуществляющих уход, и снижение стресса и возложенной на них нагрузки [42]. За последние 20 лет были достигнуты успехи в применении различных немедикаментозных методов лечения ПР у пациентов с БА. Это когнитивно-поведенческая терапия и инновационные подходы сочетания психологической терапии с использованием технологий (например, виртуальной реальности) [43]. Различные когортные исследования показали взаимосвязь между зрительными галлюцинациями при БА и нарушением остроты зрения или наличием глазных патологий, таких как катаракта [44]. S. Holroyd и соавт. [44] сообщили о разрешении зрительных

галлюцинаций в небольшой группе пациентов с БА после операции по удалению катаракты. Немедикаментозные подходы включают различные виды вмешательства: сенсорная стимуляция (акупрессура, ароматерапия, массаж, сенсорная терапия, светотерапия, занятия садоводством, музыка и танцевальная терапия, мультисенсорная стимуляция), когнитивный и эмоционально-ориентированный подходы (когнитивная стимуляция, терапия воспоминаний, имитационная терапия присутствия), методы управления поведением и другие виды терапии (обучение лиц, осуществляющих уход, физические упражнения и анималотерапия с участием реальных или роботизированных животных) [40]. В одном исследовании жителей дома престарелых два раза в неделю в течение 12 нед посещали пара клоунов-старейшин, визиты длились примерно по 10 мин. Клоуны общались с пациентами, используя импровизацию, юмор, песни, игру на музыкальных инструментах и танцы, проявляя эмпатию. По окончании исследования было обнаружено, что общие баллы по NPI значительно снизились, особенно в подшкалах возбуждения и агрессии [45]. В другом исследовании в группе пациентов, с которой проводили когнитивно-поведенческую терапию в течение 8 нед, отмечалось значительное снижение возбуждения и агрессии по сравнению с контрольной группой [46]. Роботы-питомцы, используемые с 2003 г., доказали свою эффективность в снижении стресса, депрессии и тревоги у пациентов с деменцией. Было показано, что общение с роботизированным питомцем три раза в неделю по 20 мин снижает потребность в обезболивающих и психоактивных препаратах [47].

Нефармакологические стратегии показали себя более эффективными по сравнению с фармакологическим лечением и имеют меньше побочных эффектов, чем фармакотерапия нейролептиками [48, 49]. Метаанализ испанских исследователей [50] показал, что такие вмешательства оказали

терапевтически и экономически эффективными в улучшении качества жизни у людей с деменцией и их опекунов. Однако на практике широкое применение немедикаментозных стратегий сталкивается со многими трудностями, главными из которых являются отсутствие обученного персонала, ограниченные знания об эффективности немедикаментозных вмешательств, мнение персонала и ожидание быстрого разрешения симптомов [51]. В типичных ситуациях нефармакологические методы следует использовать в качестве терапии первой линии, и многие клинические руководства рекомендуют начинать терапию ПР с нефармакологических методов [49].

Заключение

Растущий объем данных о повышенном риске, связанном с применением нейролептиков у пациентов с деменцией, привел к тому, что FDA и ряд экспертов выпустили предупреждение об опасности применения атипичных препаратов (с 2005 г.) и традиционных нейролептиков (с 2008 г.) [52, 53]. Однако эти рекомендации не везде были приняты как руководство к действию: они мало повлияли на назначение психотропных препаратов в одних странах [54], но привели к положительным сдвигам в других, например в Дании [55]. Несмотря на то что длительное лечение антипсихотиками связано с повышенным риском смертности, их использование может оправдываться определенными медицинскими обстоятельствами. Даже если решение о применении антипсихотиков может быть клинически оправданным, в руководствах рекомендовано проведение регулярных попыток отмены этих препаратов [56] и были предложены практические алгоритмы для прекращения употребления антипсихотиков [57]. Достойной альтернативой нейролептикам может быть назначение мемантина, который является базисным препаратом для лечения деменции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Leroi I, Voulgari A, Breitner JC, Lyketsos CG. The epidemiology of psychosis in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jan-Feb;11(1):83-91.
- Drevets WC, Rubin EH. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry*. 1989 Jan;25(1):39-48. doi: 10.1016/0006-3223(89)90145-5
- Sweet RA, Bennett DA, Graff-Radford NR, Mayeux R; National Institute on Aging Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study Group. Assessment and familial aggregation of psychosis in Alzheimer's disease from the National Institute on Aging Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *Brain*. 2010 Apr;133(Pt 4):1155-62. doi: 10.1093/brain/awq001. Epub 2010 Feb 10.
- Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Feb;46(2):210-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x
- Scarmeas N, Brandt J, Albert M, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005 Oct;62(10):1601-8. doi: 10.1001/archneur.62.10.1601
- Cummings JL, Diaz C, Levy M, et al. Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Disease: Frequency and Significance. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996 Oct;1(4):241-7. doi: 10.1053/SCNP00100241
- Wilson RS, Tang Y, Aggarwal NT, et al. Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 2006;26(2):68-75. doi: 10.1159/000090251. Epub 2005 Dec 13.
- Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2455-63. doi: 10.1093/brain/awn151. Epub 2008 Jul 11.
- Mega MS, Lee L, Dinov ID, et al. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):167-71. doi: 10.1136/jnnp.69.2.167
- Stern Y, Albert M, Brandt J, et al. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease Prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2300-7. doi: 10.1212/wnl.44.12.2300
- Zwijsen SA, van der Ploeg E, Hertogh CM. Understanding the world of dementia. How do people with dementia experience the world? *Int Psychogeriatr*. 2016 Jul;28(7):1067-77. doi: 10.1017/S1041610216000351. Epub 2016 Mar 3.
- Sweet RA, Nimgaonkar VL, Devlin B, et al. Increased familial risk of the psychotic phenotype of Alzheimer disease. *Neurology*. 2002 Mar 26;58(6):907-11. doi: 10.1212/wnl.58.6.907
- Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain*. 2007 Jan;23(1 Suppl):S1-43. doi: 10.1097/AJP.0b013e31802be869

14. Kolanowski A, Boltz M, Galik E, et al. Determinants of behavioral and psychological symptoms of dementia: A scoping review of the evidence. *Nurs Outlook*. 2017 Sep-Oct;65(5):515-29. doi: 10.1016/j.outlook.2017.06.006. Epub 2017 Jun 16.
15. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990 May;38(5):553-63. doi: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb02407.x
16. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;14(3):191-210. doi: 10.1097/01.JGP.0000200589.01396.6d
17. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2012 Feb 23;344:e977. doi: 10.1136/bmj.e977
18. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1568-76; quiz 1623. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06101710
19. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015 May;72(5):438-45. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018
20. Mori E, Ikeda M, Kosaka K; Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012 Jul;72(1):41-52. doi: 10.1002/ana.23557
21. 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.
22. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015 Mar 2;350:h369. doi: 10.1136/bmj.h369
23. Smith M, Hall GR, Gerdner L, Buckwalter KC. Application of the Progressively Lowered Stress Threshold Model across the continuum of care. *Nurs Clin North Am*. 2006 Mar;41(1):57-81, vi. doi: 10.1016/j.cnur.2005.09.006
24. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD003945. doi: 10.1002/14651858.CD003945.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 05;10:CD003945. doi: 10.1002/14651858.CD003945.pub4
25. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008191. doi: 10.1002/14651858.CD008191.pub2
26. Maust DT, Langa KM, Blow FC, Kales HC. Psychotropic use and associated neuropsychiatric symptoms among patients with dementia in the USA. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Feb;32(2):164-74. doi: 10.1002/gps.4452. Epub 2016 Feb 18.
27. Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2013 Feb;25(2):185-203. doi: 10.1017/S1041610212001627. Epub 2012 Oct 19.
28. Ralph SJ, Espinet AJ. Increased All-Cause Mortality by Antipsychotic Drugs: Updated Review and Meta-Analysis in Dementia and General Mental Health Care. *J Alzheimers Dis Rep*. 2018;2(1):1-26. doi: 10.3233/ADR-170042
29. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry*. 2012 Sep;169(9):900-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12030342
30. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-94. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29.
31. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2016. Available from: <https://dgn.org/leitlinien/leitlinie-diagnose-und-therapie-von-demenzen-2016/>
32. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD007726. doi: 10.1002/14651858.CD007726.pub2
33. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20-7. doi: 10.1159/000102568. Epub 2007 May 10.
34. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging*. 2009;4:367-77. doi: 10.2147/cia.s6666. Epub 2009 Oct 12.
35. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008 Jan;42(1):32-8. doi: 10.1345/aph.1K372. Epub 2007 Dec 4.
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 Geriatr Psychiatry*. 2008 May;23(5):537-45. doi: 10.1002/gps.1949
37. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Jan-Mar;20(1):23-9. doi: 10.1097/01.wad.0000201847.29836.a5
38. Cumbo E, Ligori LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, open-label trial. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(3):477-85. doi: 10.3233/JAD-131190
39. Gitlin LN, Winter L, Vause Earland T, et al. The Tailored Activity Program to reduce behavioral symptoms in individuals with dementia: feasibility, acceptability, and replication potential. *Gerontologist*. 2009 Jun;49(3):428-39. doi: 10.1093/geront/gnp087. Epub 2009 May 6.
40. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open*. 2017 Mar 16;7(3):e012759. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012759. Erratum in: *BMJ Open*. 2017 Jul 17;7(7):e012759corr1.
41. Caspar S, Davis ED, Douziech A, Scott DR. Nonpharmacological Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: What Works, in What Circumstances, and Why? *Innov Aging*. 2018;2(1):igy001. doi: 10.1093/geroni/igy001
42. Soril LJ, Leggett LE, Lorenzetti DL, et al. Effective use of the built environment to manage behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2014 Dec 17;9(12):e115425. doi: 10.1371/journal.pone.0115425
43. Wilson R, Collerton D, Freeston M, et al. Is Seeing Believing? The Process of Change During Cognitive-behavioural Therapy for Distressing Visual Hallucinations. *Clin Psychol Psychother*. 2016 Jul;23(4):285-97. doi: 10.1002/cpp.1962. Epub 2015 Jun 3.
44. Holroyd S, Sheldon-Keller A. A Study of Visual Hallucinations in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1995 Summer;3(3):198-205. doi: 10.1097/00019442-199522330-00003. Epub 2012 Aug 15.
45. Kontos P, Miller KL, Colobong R, et al. Elder-Clowning in Long-Term Dementia Care: Results of a Pilot Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Feb;64(2):347-53. doi: 10.1111/jgs.13941
46. Husebo BS, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. The response of agitated behavior to pain management in persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jul;22(7):708-17. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.006. Epub 2013 Apr 20.

47. Petersen S, Houston S, Qin H, et al. The Utilization of Robotic Pets in Dementia Care. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(2):569-74. doi: 10.3233/JAD-160703
48. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* 2012 Sep;169(9):946-53. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101529. Erratum in: *Am J Psychiatry.* 2013 Feb 1;170(2):227.
49. Dyer SM, Harrison SL, Laver K, et al. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr.* 2018 Mar;30(3):295-309. doi: 10.1017/S1041610217002344. Epub 2017 Nov 16.
50. Olazaran J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(2):161-78. doi: 10.1159/000316119. Epub 2010 Sep 10.
51. Jennings AA, Foley T, Walsh KA, et al. General practitioners' knowledge, attitudes, and experiences of managing behavioural and psychological symptoms of dementia: A mixed-methods systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018 Jun 13;33(9):1163-76. doi: 10.1002/gps.4918. Epub ahead of print.
52. Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S5. doi: 10.1186/alzrt201. Epub 2013 Jul 8.
53. Ihl R, Bunevicius R, Frölich L, et al; WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Dementia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2015 Mar;19(1):2-7. doi: 10.3109/13651501.2014.961931. Epub 2014 Oct 18.
54. Craig C, Tannenbaum C, Ducruet T, Moride Y. Patterns of antipsychotic use among community-dwelling elderly patients with dementia: impact of regulatory warnings. *Med Saf Glo Heal.* 2016;5(129):2. doi: 10.4172/2574-0407.1000129
55. Norgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, et al. Time trends in antipsychotic drug use in patients with dementia: a nationwide study. *J Alzheimers Dis.* 2016;49(1):211-20. doi: 10.3233/JAD-150481
56. Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, et al. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev.* 2012 Jan;11(1):78-86. doi: 10.1016/j.arr.2011.07.002. Epub 2011 Aug 10.
57. Miarons M, Cabib C, Baron FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;73(11):1389-98. doi: 10.1007/s00228-017-2314-3. Epub 2017 Aug 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.04.2022/12.05.2022/15.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by Merz. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. The author took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by author.

Коберская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>