

Дисфагия при болезни Альцгеймера

Коберская Н.Н.^{1,2}

¹Кафедра 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; ²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В статье освещается проблема дисфагии, часто встречающейся у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), как правило, на продвинутых стадиях болезни и значительно затрудняющей ведение этой группы пациентов. Рассматриваются вопросы физиологии возрастного изменения функции глотания. Обсуждаются механизмы развития дисфагии у пожилых людей и при развитии БА. Отмечается, что области коры головного мозга, участвующие в акте нормального глотания, поражаются при БА. Наиболее опасным осложнением дисфагии является аспирация, которая повышает риск развития пневмонии и летального исхода. Отмечается, что дисфагия у пациентов с БА приводит к потере массы тела и повышенной зависимости от питания. Потеря массы тела увеличивает риск развития оппортунистических инфекций у пациентов с БА. В случае развития симптомов дисфагии большие проблемы вызывает прием таблетированных препаратов. В этом случае помогает использование диспергируемых или жидких форм препаратов. Приводится описание клинического случая тяжелой БА с использованием диспергируемой формы мемантина — Меморитаба. Осложнения, связанные с дисфагией, у пациентов с БА подчеркивают важность раннего выявления и лечения этого симптома. Понимание конкретных патологических процессов, которые лежат в основе способствующего развитию дисфагии заболевания, необходимо в целях своевременной адаптации лечения пациентов.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; дисфагия; мемантин; Меморитаб.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН. Дисфагия при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):83–89.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-83-89

Dysphagia in Alzheimer's disease

Koberskaya N.N.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

The article highlights the problem of dysphagia, which is often present in patients with Alzheimer's disease (AD), as a rule, at advanced stages of the disease and significantly complicates the management of this group of patients. Issues of age-related physiologic swallowing changes are considered. Mechanisms of dysphagia development in the elderly and in AD patients are discussed. It is noted that in AD areas of the cerebral cortex, involved in the act of normal swallowing are affected. The most dangerous complication of dysphagia is aspiration, which increases the risk of pneumonia and death. It is noted that dysphagia in patients with AD leads to weight loss and increased dependence on nutrition. Weight loss increases the risk of opportunistic infections in patients with AD. In the case of dysphagia symptoms development, pill administration causes great problems. In this scenario, the solution is the use of dispersible or liquid forms of drugs. We describe a clinical case of severe AD in which a dispersible form of memantine, Memoritab, was used. The complications associated with dysphagia in patients with AD highlight the importance of early detection and treatment of this symptom. Understanding the specific pathological processes of the underlying disease that contribute to the development of dysphagia is necessary in order to adapt the treatment of patients in a timely fashion.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; dysphagia; memantine; Memoritab.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN. Dysphagia in Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-83-89

Дисфагия (затрудненное глотание) является серьезной проблемой пожилого возраста. Дисфагия включает в себя группу симптомов, к которой относятся трудности или дискомфорт при продвижении пищевого комка из ротовой полости в пищевод [1]. Дисфагия — это восприятие того, что имеется препятствие для нормального движения проглоченной пищи, не сопровождающееся болевым син-

дромом. Возрастные изменения физиологии глотания, а также заболевания, связанные со старением, являются факторами, предрасполагающими к развитию дисфагии у пожилых людей.

В США дисфагия затрагивает 300–600 тыс. человек в год [2]. Хотя точная распространенность дисфагии не известна, предполагается, что ею страдают 15% всего пожило-

го населения [3]. Данные по США указывают, что в 2010 г. численность населения старше 65 лет составляла 40 млн человек, следовательно, до 6 млн пожилых людей могут страдать дисфагией.

Наиболее опасное осложнение дисфагии – аспирация, развитие последующей аспирационной пневмонии и связанное с этим увеличение смертности на 30–50% [4, 5]. Старение является независимым фактором риска развития дисфагии [6]. Симптомы дисфагии встречаются примерно у 1/3 здоровых пожилых людей и у 2/3 пожилых людей, госпитализированных по различным причинам [1, 7].

Глотание в пожилом возрасте

Физиология глотания меняется с возрастом. Пресби-фагия – это состояние, характеризующееся структурными и функциональными изменениями в механизме глотания у здоровых пожилых людей наряду с нормальным процессом старения. Возрастные изменения затрагивают все этапы глотания – оральный, глоточный и пищеводный [8, 9]. Изменения, наблюдаемые при пресби-фагии, включают снижение контроля подготовки и транспортировки пищевого комка, отсроченное начало глотания, замедленное открытие верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, снижение перистальтики и дисфункцию пищевода. С возрастом снижаются мышечная масса и эластичность соединительной ткани, что сопровождается замедлением процессов глотания. Эти возрастные изменения могут вызывать попадание пищи в верхние дыхательные пути. Со временем эти незаметные, но кумулятивные изменения могут способствовать увеличению частоты проникновения проглоченной пищи в верхние дыхательные пути и развитию аспирационных пневмоний. Помимо моторных изменений, возрастное снижение остроты вкуса и обоняния также может способствовать снижению глотательной способности.

Глотание регулируется сложным сенсомоторным механизмом, включающим произвольные и непроизвольные компоненты центральной нервной системы. Патологическое изменение этого механизма приводит к развитию дисфагии, которая может иметь витальные и социальные последствия, сказывающиеся на благополучии человека. В течение многих лет в медицинской литературе утверждалось, что глотание контролируется главным образом стволовыми структурами головного мозга [10]. Однако более поздние исследования предоставили доказательства того, что корковые и подкорковые структуры играют решающую роль в контроле глотания, показывая постоянную активацию в пре- и постцентральной извилинах, а также в передней поясной извилине и островковой доле головного мозга [11]. Двигательные ядра большинства задействованных мышц при глотании расположены в стволе головного мозга (ядра продолговатого мозга), особенно в ядре одиночного пути и добавочном ядре. Соматические рецепторы ротоглотки и гортани, включая вкусовые, температурные, ноцицептивные и рецепторы давления, активируются и передают информацию по афферентным чувствительным волокнам от рта и глотки в составе тройничного, языкоглоточного и блуждающего нервов к центральному генератору паттернов в ядре одиночного пути ствола головного мозга, где они соединяются с волокнами кортикобульбарного тракта (надъядерная иннервация) от нейронов прецентральной извилины и запускается реакция глотания, включая моторные ней-

роны ствола мозга, шейного отдела спинного мозга (C_{1-11}) и вышеперечисленных черепных нервов. Нарушение безопасности глотания у пожилых людей обусловлено замедлением физиологических защитных рефлексов (особенно закрытия преддверия гортани) [1]. В целом нарушение глотания в пожилом возрасте может быть вызвано нарушением орофарингеальной чувствительности, снижением количества нейронов головного мозга и замедленной синаптической проводимостью [12].

Дисфагия при болезни Альцгеймера

Процесс старения сам по себе не вызывает патологических изменений глотания, но является фактором риска развития дисфагии, как и когнитивные и функциональные нарушения пожилого возраста, которые ведут к нарушению компенсаторных стратегий, таких как, например, корректировка позы или координация глотания и дыхания [13]. Эти изменения наблюдаются при болезни Альцгеймера (БА), которая сопровождается развитием прогрессирующей деменции. Дисфагия является актуальной проблемой при БА. Распространенность нарушений глотания у пациентов с БА может достигать 93% [14], при этом 28% пациентов страдают от аспирации, подтвержденной при видеофлюороскопии [15]. Метаанализ, проведенный канадскими исследователями, показал распространенность дисфагии при БА у 32–45% пациентов при клинической оценке и у 84–93% пациентов при инструментальном исследовании [16]. Исследование американских авторов показало, что вероятность возникновения проблем с питанием в течение 18 мес у пациентов с прогрессирующей деменцией составляет 85,8% [17]. При прогрессирующей БА проблемы глотания возникают из-за сенсомоторных факторов, связанных с когнитивными изменениями, такими как нарушения внимания, памяти, речи, исполнительных функций и апраксия, и чаще всего наблюдаются на стадии тяжелой и средней степени выраженности деменции. Кроме того, больные часто испытывают трудности с самостоятельным питанием. Эти трудности могут быть связаны с когнитивными и двигательными нарушениями (мышечная слабость или апраксия, потеря аппетита и/или отказ от еды). При развитии поведенческих нарушений у пациентов с БА наиболее частой проблемой является отказ от пищи. Отказ от еды может выражаться пациентом вербально или жестами, а может быть результатом ошибочной интерпретации оральной апраксии и неспособности произвольно открыть рот [18]. На последней стадии деменции могут появиться примитивные рефлексы, такие как прикусывание ложки во время кормления, что может интерпретироваться как отказ от еды. Также отказ от еды может быть стратегией пациентов, которую они используют для того, чтобы получить больше времени для глотания перед тем, как получить следующую ложку. У пациентов с дисфагией часто отмечаются задержка реакции глотания и слабое движение языка. Это в сочетании с такими факторами риска, как деменция, спутанность сознания и прием определенных препаратов (в частности, нейролептиков), может привести к нарушению безопасности при глотании и развитию аспирационных пневмоний [15]. Дисфагия является частым симптомом деменции. Обычно у пациентов с деменцией наблюдается замедление процесса глотания [19]. Замедленные процессы глотания увеличивают время, необходимое для завершения приема пищи, что

в свою очередь провоцирует нарушение питания [19]. В результате у пациентов с БА наблюдается потеря массы тела, что увеличивает риск развития оппортунистических инфекций, таких как пневмония [20–22]. Пневмония является частой причиной летального исхода у пациентов с БА [23, 24], особенно на поздних стадиях заболевания [25].

У пациентов с ранней и средней стадией БА также были обнаружены изменения в физиологии глотания, которые повышают риск недоедания, обезвоживания или аспирационной пневмонии. Дисфагия на ранних стадиях БА характеризуется отсроченным глотанием и снижением объема движений языка [26], в то время как при умеренной БА наблюдаются трудности с пережевыванием, глоточным клиренсом, открытием верхнего пищеводного сфинктера, отмечается и видимая аспирация при видеофлюороскопии [15]. При БА поражаются области коры головного мозга, участвующие в акте нормального глотания, в том числе островок / нижняя лобная извилина, покрышечная часть [27] и передняя поясная кора [28]. В других исследованиях сообщалось об активности во время нормального глотания переднемедиальной височной доли [29] – той области коры головного мозга, которая значительно атрофируется при БА [30]. При БА изменения в физиологии глотания могут начаться задолго до того, как они будут диагностированы клинически. Традиционно дисфагия, аспирация и аспирационная пневмония рассматривались как последствия болезни на очень поздних стадиях. Аспирационная пневмония у амбулаторных больных БА достоверно и независимо ассоциировалась с тяжелой деменцией, наличием немых инфарктов в базальных ганглиях, приемом нейролептиков и мужским полом [25, 31]. Было показано, что средняя латентность глотательного рефлекса в группе пациентов с тяжелой БА значительно больше, чем в группе пациентов с легкой и умеренной БА [25]. Также некоторыми исследователями показано негативное влияние приема нейролептиков на функцию глотания у пациентов с БА – средняя латентность глотательного рефлекса после приема нейролептиков была значительно увеличена по сравнению с таковой до приема любого нейролептика [32]. Среди пациентов с БА, у которых когнитивные нарушения в течение года достигли тяжелой степени, пневмония чаще всего регистрировалась как причина летального исхода, в то время как сердечные заболевания, инсульт и другие распространенные причины смерти преобладали у пациентов с БА с менее выраженными когнитивными нарушениями [33].

Изменения глотания происходят на ранних стадиях заболевания. Следовательно, клиническая диагностика дисфагии и необходимая помощь пациентам также должны проводиться на ранней стадии болезни, прежде чем когнитивный дефицит станет слишком значительным и снизит вероятность того, что пациенты смогут сообщить лицам, осуществляющим уход, или медицинским работникам о симптомах дисфагии. В этих целях данной группе пациентов может быть полезна реабилитация глотания, которая не ставит под угрозу их когнитивные способности, например прием сгущенных жидкостей или смена приборов и посуды (использование ложки меньшего размера для облегчения проглатывания мелких кусочков). Лица, осуществляющие уход за пациентами с БА, также должны быть осведомлены о возможности развития нарушения глотания у пациента с БА наряду с потерей памяти и когнитивных функций.

Вопросы терапии болезни Альцгеймера

В случае развития симптомов дисфагии большие проблемы вызывает прием таблетированных препаратов. Согласно исследованию, проведенному в Великобритании и Северной Ирландии, 60% пациентов в возрасте от 60 до 89 лет испытывали трудности при глотании таблеток и капсул [34]. Недавнее исследование немецких авторов показало, что 37,4% пациентов (средний возраст – 62 года), посещающих врача общей практики, сообщали о трудностях проглатывания лекарств [35]. Для улучшения приверженности пациентов лечению и удобства приема препаратов большое значение приобрела разработка новых лекарственных форм. В этом случае хорошим выходом является использование диспергируемых или жидких форм препарата. Быстрое всасывание, быстрое начало действия и снижение потери лекарственного средства являются основными преимуществами этой лекарственной формы.

Препаратом выбора при ведении пациентов со средней и тяжелой БА является селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, особенно в области неокортекса и гиппокампов. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению распознавания значимого импульса на фоне возрастания «уровня фонового шума», который вызывается активизацией постсинаптических рецепторов посторонней экзогенной стимуляцией. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [36].

Способность мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Было показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием бета-амилоида; кроме того, мемантин уменьшает аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости [37].

Было проведено как минимум шесть плацебоконтролируемых исследований продолжительностью около 6 мес, в том числе три исследования – у больных с умеренной и тяжелой БА [38]. Мемантин стал первым препаратом, эффективность которого была показана у пациентов с тяжелой деменцией (<10 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса) [39]. Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени показана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [40, 41]. У пациентов с умеренной или выраженной деменцией комбинация мемантина с донепезилом показала значимое улучшение когнитивных функций и поведения пациентов [42, 43]. Анализ 14 плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, включивших около 3700 пациентов, показал, что применение мемантина при умеренной или выраженной БА в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы или без них приводит к значимому (в сравнении с плацебо) улучшению общего рейтинга деменции, показателей когни-

тивных функций, ежедневной активности пациентов, поведения и настроения, показателей нейропсихиатрического опросника [44]. Анализ динамики отдельных когнитивных функций в процессе контролируемых исследований показывает, что наибольшее улучшение отмечается в тестах, оценивающих ориентацию, понимание обращенной речи, а также конструктивные праксис и зрительно-пространственные функции. Таким образом, эффект мемантина проявляется в улучшении способности пациентов к коммуникации и взаимодействию с окружающими [41], что имеет большое значение в случае развития дисфагии у данных пациентов.

Мемантин хорошо переносится, редко вызывает побочные эффекты, поэтому его отмена редко требуется у пациентов с БА. Следует подчеркнуть, что прием пищи не влияет на всасывание препарата. При стабилизации состояния больного и хорошей переносимости препарата лечение им целесообразно продолжать как можно дольше. Возможность длительного приема препарата предопределяется его удивительно хорошей переносимостью, которая проявляется даже у наиболее сложной для лечения категории пациентов – с тяжелой БА. Обзор трех шестимесячных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с умеренной и тяжелой БА показал, что в целом частота и профиль побочных эффектов при приеме мемантина соответствуют таковым при приеме плацебо [45]. В отдельных исследованиях показана несколько более высокая частота галлюцинаций, спутанности сознания, головной боли и артериальной гипертензии [46]. Однако совместный анализ данных всех трех исследований показал, что частота любого побочного эффекта, наблюдавшегося на фоне приема мемантина более чем у 5% больных, не превышала в 2 раза аналогичный показатель в группе, принимавшей плацебо. Более того, выход из исследования вследствие побочных эффектов на фоне приема мемантина отмечался значительно реже, чем на фоне приема плацебо, а частота возбуждения на фоне приема мемантина была почти в 2 раза ниже, чем в группе плацебо [47]. По данным метаанализа отмечено положительное влияние мемантина на нервно-психические нарушения у пациентов с БА: агрессию, возбуждение, расторможенность и галлюцинации [48]. Применение мемантина в комбинации с нелекарственными методами терапии позволяет в части случаев не использовать антипсихотики, назначения которых следует избегать при БА [49]. При применении мемантина в таблетках у пациентов с БА и нарушениями глотания могут отмечаться значительные изменения в поведении, что ставит под угрозу приверженность фармакотерапии. Лица, осуществляющие уход за такими пациентами, обычно прибегают к измельчению таблеток или вскрытию капсул для облегчения приема препаратов. Манипуляции с таблетками или капсулами, если это не указано четко в маркировке продукта, являются использованием лекарства не по прямому назначению. Подобные манипуляции с препаратами могут повлиять на биофармацевтические характеристики лекарства и его терапевтическую эффективность, что приводит к усилению побочных реакций у пациента (например, прием измельченной формы приводит к быстрому всасыванию всей дозы с неблагоприятными последствиями для пациента). Лекарства, используемые для лечения БА, в том числе и мемантин, могут применяться в альтернативных формах [50]. Изучается возможность

трансдермального введения мемантина, что значительно повышает приверженность пациентов лечению и, как следствие, ведет к облегчению для лиц, осуществляющих уход [50]. У пациентов с нарушением глотания можно применять мемантин в диспергируемой форме, который в России выпускается под торговым названием Меморитаб. Препарат производится отечественной компанией «Озон Фармацевтика» по всем стандартам GMP. Он выпускается в диспергируемых таблетках в дозах 10 и 20 мг. Диспергируемые таблетки Меморитаба имеют риск и легко делятся пополам, если необходима титрация дозы. Таблетку нужно растворить в небольшом количестве воды (10–50 мл или 1/4 стакана), перед употреблением раствор необходимо перемешать. После приема внутрь препарат быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. В исследовании британских ученых, оценивающих переносимость пациентами пероральных твердых лекарственных средств, было показано, что у 11% участников отмечались трудности при глотании таблетированных препаратов. Считалось, что участники с трудностями глотания чаще имеют проблемы с глотанием таблеток и капсул больших размеров (таблетки 11 и 13 мм и капсулы размера 00) по сравнению с участниками без дисфагии [51]. Диспергируемые/шипучие таблетки для перорального приема считаются наиболее приемлемыми в этой группе пациентов, за ними следовали минитаблетки. Наименее предпочтительными были жевательные таблетки и гранулы [52].

Современные методы лечения дисфагии у пациентов с БА сосредоточены на компенсаторных подходах, которые не приводят к поддержанию или улучшению функции глотания. Дисфагия в настоящее время определяется как гериатрический синдром, поэтому врачам и специалистам здравоохранения требуются всесторонние клинические рекомендации по диагностике и лечению дисфагии. Турецкие исследователи предложили клинические рекомендации по ведению гериатрических пациентов с дисфагией, согласно которым все пожилые люди в возрасте 80 лет и старше независимо от наличия симптомов и/или факторов риска, а также лица в возрасте 65 лет и старше с факторами риска и/или симптомами и признаками дисфагии должны один раз в год проходить скрининг с помощью простого скринингового теста на дисфагию [53]. Были предложены три вопроса, которые можно использовать в качестве скринингового теста на дисфагию:

1. Испытываете ли Вы трудности при глотании твердой пищи / жидкости?
2. Испытываете ли Вы кашель, удушье или затрудненное дыхание во время / после употребления твердой пищи / жидкости?
3. Как Вы думаете, есть ли у Вас какая-либо разница или изменения в употреблении твердой/жидкой пищи по сравнению с более молодым возрастом?

Общее системное обследование таких пациентов должно включать обследование неврологической, сердечно-легочной, желудочно-кишечной, зубочелюстной и костно-мышечной систем, которые могут быть связаны с дисфагией, выбор инструментального метода должен определяться междисциплинарной бригадой специалистов с учетом особенностей основной патологии, типа дисфагии, особенностей пациента и центра, выполняющего оценку [53]. Гигиена полости рта, уход за зубами и ортопедическая реабили-

литация являются эффективными методами реабилитации и рекомендуются в качестве методов первой линии в лечении дисфагии у пожилых людей. Также к методам лечения первой линии относятся различные модификации диеты и приема пищи: уменьшение порций и увеличение количества приемов пищи, прием пищи размером «на один укус», удаление проблемной пищи (например, твердой пищи) из рациона, медленное питание и запивание каждого глотка жидкостью [54]. Потеря вкусовых ощущений, уменьшение количества сенсорных рецепторов и изменения реологических свойств слюны происходят с возрастом независимо от развития заболевания. Описывается положительный эффект холодовой и тактильной стимуляции ротовой полости при развитии нарушений глотания [55]. Упражнения для головы и шеи (движение и укрепление мышц) могут быть эффективны для пожилых людей, но они рекомендованы в качестве метода лечения второй линии [53]. Основным принципом реабилитации заключается в том, что лучшая терапия любого нарушения деятельности — это сама деятельность. Например, ходьба, как правило, является лучшим упражнением для улучшения навыков передвижения. Точно так же глотание, как правило, является лучшим методом лечения расстройств глотания.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 83 лет, жалоб не предъявляет, обследование затруднено из-за когнитивных нарушений. Пациентка не может дать сведений о себе, дезориентирована во времени и месте. Со слов дочери, перестала ориентироваться в пределах квартиры, нуждается в помощи при одевании и приеме пищи, часто поперхивается при еде, периодически отказывается от приема пищи, возникли проблемы с приемом таблетированных препаратов, тазовые функции не контролирует, поэтому используются памперсы. Пациентка в ясном сознании, контакт ограничен ввиду грубого когнитивного дефекта и речевых нарушений. Функция черепных нервов остается сохранной, парезов нет, походка «осторожная», атаксии нет.

Нейропсихологическое исследование затруднено из-за грубой амнестической афазии: в Бостонском тесте названия потребовались 22 фонематические подсказки, 10 предметов не названо. Пациентка не полностью понимает развернутую речь, сохранено понимание только простых команд, отмечаются фонетические и вербальные парафазии, чтение и письмо также нарушены, отмечаются эхолалия и апраксия при всех пробах, оральная апраксия. Счет невозможен, рисунок грубо нарушен. Тест «5 слов»: при непосредственном вос-

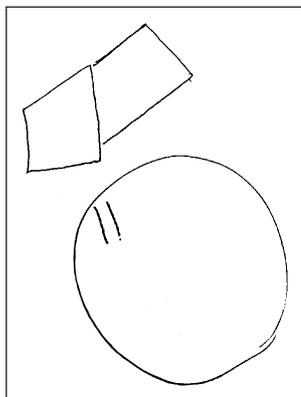


Рис. 1. Тест рисования часов (круг нарисован врачом) и рисование геометрических фигур (перекрещенные пятиугольники) пациентки К., 83 лет

Fig. 1. The clock-drawing test (circle drawn by a doctor) and geometric figures drawing (crossed pentagons) of patient K., 83 years old

произведении названо одно слово, при отсроченном воспроизведении не названо ни одного слова, подсказки не эффективны. Пациентка не делает попытки нарисовать часы (рис. 1). Мышление нарушено в грубой степени в результате инертности интеллектуальных процессов. Краткая шкала оценки психического статуса — 8 из 30 баллов, Шкала оценки лобной дисфункции — 8 из 18 баллов.

Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (рис. 2): выраженное уменьшение объема гиппокампов, продольная складчатость их головок выражена слабо, высота головок резко снижена, дифференцировка вещества выражена недостаточно.

Родственникам даны рекомендации по сохранению у пациентки регулярной физической и умственной активности, ввиду развившихся проблем с глотанием рекомендовано продолжить прием мемантина в диспергируемой форме — Меморитаб в суточной дозе 30 мг.

При последующей беседе с родственниками пациентки те сообщили, что прием препарата не вызывает сложностей, лечение пациентки проводится непрерывно в рекомендованной дозе.

Заключение

Последствия дисфагии у пациентов с БА являются достаточно серьезными. Дисфагия может привести к социальной изоляции и снижению качества жизни пациентов. Высокое социально-экономическое бремя БА в основном связано с требованиями к уходу за пациентами с БА, который является очень сложной задачей для лиц, осуществляющих его, и членов семьи. Значительные трудности в уходе вызваны снижением повседневной жизнедеятельности пациентов с БА, в частности, нарушением глотания. Осложнения, связанные с дисфагией, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями подчеркивают важность раннего выявления и лечения дисфагии. Понимание конкретных патологических процессов, лежащих в основе способствующего дисфагии заболевания, помогает адаптировать оценку симптоматики и соответственно проводить терапию. Однако современные представления о дисфагии у лиц с БА как в значительной степени о проявлении поздней или даже терминальной стадии болезни ведут к тому, что не существует стандартного скрининга или оценки дисфагии. Это не-

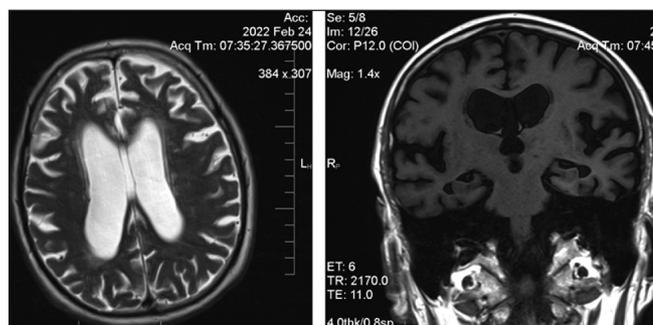


Рис. 2. МР-томограммы пациентки К., 83 лет: отмечается выраженная атрофия гиппокампа и всего головного мозга с преобладанием слева

Fig. 2. MRI scans of patient K., 83 years old: there is a pronounced atrophy of the hippocampus and the entire brain, with a predominance on the left

правильное восприятие приводит к тому, что реабилитационные стратегии могут оказаться невозможными на более позднем этапе прогрессирования болезни из-за выраженности когнитивных нарушений. В основе ведения пациентов с дисфагией лежит терапия основного заболевания, в рамках которого развилась дисфагия, в частности БА. Поэтому применение нетаблетированных препаратов (диспергируемых, жидких, трансдермальных форм) является оптимальным выходом при развитии дисфагии у пациентов с БА. Та-

ким образом, врачи должны регулярно исключать трудности с глотанием у пациентов, чтобы избежать несоблюдения режима лечения и ненадлежащих модификаций препарата. Разработка альтернативных лекарственных форм, пригодных для людей с трудностями при глотании таблетированных препаратов, может стать перспективным направлением ведения таких пациентов. Диспергируемая форма мемантина – Меморитаб – является хорошей альтернативой для пациентов с трудностями глотания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baijens LW, Clave P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders – European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016 Oct 7;11:1403-28. doi: 10.2147/CIA.S107750
2. ECRI Health Technology Assessment Group. Diagnosis and treatment of swallowing disorders (dysphagia) in acute-care stroke patients. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 1999 Mar;8(8):1-6.
3. Barczy SR, Sullivan PA, Robbins J. How should dysphagia care of older adults differ? Establishing optimal practice patterns. *Semin Speech Lang*. 2000;21(4):347-61. doi: 10.1055/s-2000-8387
4. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons – from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging*. 2016 Feb 23;11:189-208. doi: 10.2147/CIA.S97481
5. Patel DA, Krishnaswami S, Steger E, et al. Economic and survival burden of dysphagia among inpatients in the United States. *Dis Esophagus*. 2018 Jan 1;31(1):1-7. doi: 10.1093/dote/dox131
6. Estupinan Artiles C, Regan J, Donnellan C. Dysphagia screening in residential care settings: A scoping review. *Int J Nurs Stud*. 2021 Feb;114:103813. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103813. Epub 2020 Oct 28.
7. Abu-Ghanem S, Chen S, Amin MR. Oropharyngeal Dysphagia in the Elderly: Evaluation and Prevalence. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2020;8:34-42. doi: 10.1007/s40136-020-00258-x
8. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging*. 2012;7:287-98. doi: 10.2147/CIA.S23404. Epub 2012 Jul 30.
9. McCoy YM, Varindani Desai R. Presbyphagia versus dysphagia: identifying age-related changes in swallow function. *Perspect ASHA Spec Interest Groups*. 2018 Jan;3(15):15-21. doi: 10.1044/PERSP3.SIG15.15
10. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2001 Apr;81(2):929-69. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.929
11. Martin R, Barr A, Macintosh B, et al. Cerebral cortical processing of swallowing in older adults. *Exp Brain Res*. 2007 Jan;176(1):12-22. doi: 10.1007/s00221-006-0592-6. Epub 2006 Aug 5.
12. Wieseke A, Bantz D, Siktberg L, Dillard N. Assessment and early diagnosis of dysphagia. *Geriatr Nurs*. 2008 Nov-Dec;29(6):376-83. doi: 10.1016/j.gerinurse.2007.12.001
13. Correia Sde M, Morillo LS, Jacob Filho W, Mansur LL. Swallowing in moderate and severe phases of Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Dec;68(6):855-61. doi: 10.1590/s0004-282x2010000600005
14. Feinberg MJ, Ekberg O, Segall L, Tully J. Deglutition in elderly patients with dementia: findings of videofluorographic evaluation and impact on staging and management. *Radiology*. 1992 Jun;183(3):811-4. doi: 10.1148/radiology.183.3.1584939
15. Horner J, Alberts MJ, Dawson DV, Cook GM. Swallowing in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1994 Fall;8(3):177-89. doi: 10.1097/00002093-199408030-00004
16. Affoo RH, Foley N, Rosenbek J, et al. Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: a scoping review of the evidence. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Dec;61(12):2203-13. doi: 10.1111/jgs.12553
17. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009 Oct 15;361(16):1529-38. doi: 10.1056/NEJMoa0902234
18. Melgaard D, Rodrigo-Domingo M, Mørch MM. The Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Acute Geriatric Patients. *Geriatrics (Basel)*. 2018 Mar 26;3(2):15. doi: 10.3390/geriatrics3020015
19. Groher ME, Crary MA. Dysphagia: Clinical Management in Adults and Children. Hardcover ISBN: 9780323636483. eBook ISBN: 9780323636490
20. Van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, et al. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 Jun;12(5):344-54. doi: 10.1016/j.jamda.2010.12.099. Epub 2011 Mar 21.
21. Rofes L, Arreola V, Almirall J, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:818979. doi: 10.1155/2011/818979. Epub 2010 Aug 3.
22. Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, et al. Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. *Age Ageing*. 2012 May;41(3):376-81. doi: 10.1093/ageing/afs006. Epub 2012 Feb 5.
23. Brunnström HR, Englund EM. Cause of death in patients with dementia disorders. *Eur J Neurol*. 2009 Apr;16(4):488-92. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02503.x
24. Van der Steen JT, Ooms ME, Mehr DR, et al. Severe dementia and adverse outcomes of nursing home-acquired pneumonia: evidence for mediation by functional and pathophysiological decline. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Mar;50(3):439-48. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50108.x
25. Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, et al. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*. 2001 Sep-Oct;47(5):271-6. doi: 10.1159/000052811
26. Priefer BA, Robbins J. Eating changes in mild-stage Alzheimer's disease: a pilot study. *Dysphagia*. 1997 Fall;12(4):212-21. doi: 10.1007/PL00009539
27. Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, Menon RS. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol*. 2001 Feb;85(2):938-50. doi: 10.1152/jn.2001.85.2.938
28. Kern M, Birn R, Jaradeh S, et al. Swallow-related cerebral cortical activity maps are not specific to deglutition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Apr;280(4):G531-8. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.4.G531
29. Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *Am J Physiol*. 1999 Jul;277(1):G219-25. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219
30. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer dis-

- ease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997 Oct;56(10):1095-7. doi: 10.1097/00005072-199710000-00002
31. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, et al. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med*. 1997 Feb 10;157(3):321-4.
32. Foster P. Neuroleptics equivalence. *Pharm J*. 1989;243:431-2.
33. Kukull WA, Brenner DE, Speck CE, et al. Causes of death associated with Alzheimer disease: variation by level of cognitive impairment before death. *J Am Geriatr Soc*. 1994 Jul;42(7):723-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb06531.x
34. Strachan I, Greener M. Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise. *Pharm Pract*. 2005;15:411-4.
35. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, et al. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;69(4):937-48. doi: 10.1007/s00228-012-1417-0. Epub 2012 Sep 29.
36. Schmidt R, Ropele S, Ebenbauer B, et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):2526. doi: 10.1016/j.jalz.2008.05.1147
37. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Sep 20;8:39. doi: 10.1186/s13195-016-0207-9
38. 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.
39. Парфенов ВА. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2015;(5):28-33. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-28-33 [Parfyonov VA. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2015;(5):28-33. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-28-33 (In Russ.)].
40. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Feb;14(2):135-46. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199902)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0
41. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
42. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428-37. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38
43. Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Aug 21;12(8):e0183586. doi: 10.1371/journal.pone.0183586
44. 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.pub6
45. Antonanzas F, Rive B, Badenas JM, et al. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: An adaptation in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006 Jun;7(2):137-44. doi: 10.1007/s10198-006-0355-0
46. Jönsson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005 Jun;3(2):77-86. doi: 10.1016/j.amjopharm.2005.05.002
47. Mecocci P, Bladström A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 May;24(5):532-8. doi: 10.1002/gps.2226
48. 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
49. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0302
50. Del Rio-Sancho S, Serna-Jimenez CE, Calatayud-Pascual MA, et al. Transdermal absorption of memantine – effect of chemical enhancers, iontophoresis, and role of enhancer lipophilicity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012 Sep;82(1):164-70. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.06.005. Epub 2012 Jun 23.
51. Liu F, Ghaffur A, Bains J, Hamdy S. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study. *Int J Pharm*. 2016 Oct 30;512(2):374-81. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.007. Epub 2016 Mar 9.
52. Mohilyuk V, Patel K, Scott N, et al. Wurster Fluidised Bed Coating of Microparticles: Towards Scalable Production of Oral Sustained-Release Liquid Medicines for Patients with Swallowing Difficulties. *AAPS PharmSciTech*. 2019 Nov 11;21(1):3. doi: 10.1208/s12249-019-1534-5
53. Umay E, Eyigor S, Bahat G, et al. Best Practice Recommendations for Geriatric Dysphagia Management with 5 Ws and 1H. *Ann Geriatr Med Res*. 2022 Jun;26(2):94-124. doi: 10.4235/agmr.21.0145. Epub 2022 May 9.
54. Abdel Jalil AA, Katzka DA, Castell DO. Approach to the patient with dysphagia. *Am J Med*. 2015 Oct;128(10):1138.e17-23. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.026. Epub 2015 May 23.
55. Malik SN, Khan MS, Ehsaan F, Tul-Ain Q. Effectiveness of swallow maneuvers, thermal stimulation and combination both in treatment of patients with dysphagia using functional outcome swallowing scale. *Biomed Res*. 2017;28:1479-82.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.07.2022/19.09.2022/20.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Озон». 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.

This article has been supported by “Ozon” LLC. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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