#### Боголепова А.Н.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

# Нарушения сна и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА), одна из ведущих причин развития деменции во всем мире, часто сопровождается поведенческими и психопатологическими расстройствами. К самым ранним наблюдаемым симптомам БА относятся нарушения сна, частота которых варьирует от 25 до 60%. Проблемы со сном и нарушения сна могут развиваться как один из симптомов, сопровождающих когнитивное расстройство, но могут быть связаны и с повышенным риском когнитивного снижения и более высоким риском развития деменции. При профилактике и лечении нарушений сна у пациентов с БА большое значение имеет назначение противодементной терапии. Одним из препаратов с доказанной эффективностью у таких пациентов является акатинол мемантин.

**Ключевые слова:** нарушения сна; болезнь Альцгеймера;  $\beta$ -амилоид; нейродегенерация.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

**Для ссылки:** Боголепова А.Н. Нарушения сна и болезнь Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):74—77.

## Sleep disorders and Alzheimer's disease Bogolepova A.N.

Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Alzheimer's disease (AD), one of the leading causes of dementia worldwide, is commonly accompanied by behavioral and psychopathological disorders. The earliest observed symptoms of AD include sleep disorders, the incidence of which varies from 25 to 60%. Sleep problems and sleep disorders can develop as one of the symptoms accompanying cognitive impairment, but can also be associated with an increased risk of cognitive decline and with a higher risk of dementia. Anti-dementia therapy is of great importance in preventing and treating sleep disorders in patients with AD. Akatinol memantine is one of the drugs with proven efficacy in such patients.

**Keywords:** sleep disorders; Alzheimer's disease;  $\beta$ -amyloid; neurodegeneration.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova A.N. Sleep disorders and Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):74–77.

**DOI:** http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-74-77

В 2017 г. в США зарегистрировано 5,5 млн пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), среди них 5,3 млн — лица в возрасте 65 лет и старше и примерно 200 тыс. — больные моложе 65 лет с ранним началом БА. По статистическим данным, примерно 1 из 10 жителей США старше 65 лет страдает БА, при этом каждые 66 секунд кому-то впервые ставят этот диагноз [1]. Заболевание сопряжено с огромными социальными потерями — только в США более 15 млн жителей вовлечены в мероприятия по уходу и бесплатной помощи таким пациентам.

Поведенческие и психопатологические расстройства сопровождают развитие БА на разных этапах ее формирования. На начальных стадиях заболевания у 92% пациентов выявляется хотя бы один из поведенческих или психотических симптомов, а у 80% в дальнейшем наблюдается два и более таких симптома. Эти симптомы не являются постоянными, длительное время могут флюктуировать, а риск их повторения достаточно высок. Учитывая столь значительную распространенность поведенческих нарушений, даже минимальное уменьшение их приведет к существенному улучшению качества жизни и больного, и ухаживающих за ним лиц.

Поведенческие нарушения являются одним из факторов, определяющих тяжесть и прогрессирование БА. В 5-летнем наблюдении, включавшем 236 больных с исходно легкой БА, показано, что тяжесть БА во многом определялась наличием галлюцинаций, иллюзий, ажитации, апатии, аберратного моторного поведения, нарушений сна и аппетита, а предиктором более быстрого прогрессирования болезни было возникновение иллюзий, ажитации, абберантного моторного поведения [2].

### Нарушения сна при БА

Нарушения сна, по-видимому, относятся к самым ранним наблюдаемым симптомам БА, появляющимся задолго до диагностики когнитивного снижения и деменции [3]. Нейродегенеративные заболевания часто связаны с более выраженными расстройствами сна, чем при нормальном старении. Пациенты с БА жалуются в основном на субъективные проблемы со сном по сравнению с пожилыми людьми без когнитивных нарушений — КН (18,3 против 27,6%) [4]. У большого числа пациентов с БА отмечаются прерывистый ночной сон, уменьшение фазы медленноволнового сна и неоднократные эпизоды дремоты в дневное

время. Наиболее распространенными являются частые ночные пробуждения (23%), раннее утреннее пробуждение (11%), повышенная дневная сонливость (10%) и дремота более 1 ч в течение дня (14%) [5].

Распространенность нарушения сна у пациентов с БА, по данным разных исследований, колеблется от 25 до 60%, что делает их весьма частым проявлением БА. D.J. Hart и соавт. [6] выявили расстройства сна у 56% пациентов с БА, в другом исследовании этот показатель был несколько ниже — 36%. Нарушения сна были ассоциированы с депрессией, расторможенностью и аберрантным моторным поведением [7].

Расстройства сна ухудшают качество жизни больных БА. В кросс-секционном исследовании (n=217) на неудовлетворенность сном указали 17,5% пациентов с БА. Длительность сна (p=0,011) и поведенческие симптомы (p=0,009) были тесно связаны с удовлетворенностью сном. Длительность сна положительно коррелировала с апатией (p=0,014) и оценками в тесте рисования часов (p=0,015), обратная корреляция выявлена с тревожностью (p=0,015) и независимостью инструментальной активности повседневной жизни (p=0,003) [8].

Нарушение сна — частое проявление нормального процесса старения, который сопровождается ухудшением качества сна (трудности засыпания, поддержания сна, раннее утреннее пробуждение). Сон затрагивает различные области когнитивных функций, в том числе внимание и консолидацию памяти. Медленноволновой сон играет важнейшую роль в консолидации долговременной памяти [9]. По данным японских ученых, чрезмерная дневная сонливость была значимым предиктором субъективного нарушения памяти (отношение шансов, ОШ 6,06; 95% доверительный интервал, ДИ 3,06—12,03) [10].

Расстройства сна при БА могут настолько существенно влиять на поведенческие, функциональные и когнитивные способности пациентов, что становятся основным фактором, определяющим необходимость постороннего ухода [7].

#### Расстройства сна как фактор риска КН

Существует двунаправленная связь между нарушениями сна и деменцией, которая была продемонстрирована в клинических и экспериментальных исследованиях. Так, проблемы со сном и нарушения сна могут быть симптомом КН, а могут быть связаны с повышенным риском когнитивного снижения и более высоким риском развития деменции. У людей с нормальными когнитивными функциями при наличии предрасположенности к БА (аллель е4 АроЕ) в 7 раз выше риск развития умеренного КН и деменции, если у них нарушен сон [11]. Лишение сна снижает уровень обучения, производительность в когнитивных тестах, увеличивает время реакции и является общей причиной эпилептических приступов [12]. В популяционном исследовании 2386 мужчин 42-62 лет с частыми нарушениями сна риск развития деменции составлял 1,58 (95% ДИ 1,10-2,27) после корректировки других факторов риска [13].

Проведено большое количество работ, посвященных изучению взаимосвязи продолжительности сна и когнитивного снижения. Оказалось, что как небольшая ( $\leq$ 6 ч), так и значительная ( $\geq$ 8 ч) продолжительность сна ассоциирована с развитием когнитивного снижения и деменции [14].

Полисомнографическое исследование, проведенное в рамках The Sleep Heart Health Study, установило наибольшее

влияние параметров REM-фазы сна на риск развития деменции. Каждое процентное снижение показателей REM-фазы сна было связано с увеличением риска развития деменции приблизительно на 9% (коэффициент риска 0,91; 95% ДИ 0,86–0,97) [15].

Систематический анализ огромного числа исследований, включавших в целом 246 786 пациентов, показал, что бессонница повышала риск развития БА, но при этом не была причиной сосудистой деменции [16].

Нарушения сна рассматриваются как предиктор БА. Метаанализ 27 обсервационных исследований (n=69 216), опубликованных в PubMed, Embase, Web of Science и Кокрановской библиотеке, позволил установить, что у лиц с нарушениями сна относительный риск развития БА, КН и доклинической стадии БА по сравнению с лицами без проблем со сном составлял соответственно 1,55 (95% ДИ 1,25–1,93), 1,65 (95% ДИ 1,45–1,86) и 3,78 (95% ДИ 2,27–6,30). Приблизительно 15% случаев БА в популяции могут быть связаны с расстройствами сна [17].

#### Патогенез

Связь между нарушенным сном и деменцией может быть обусловлена накоплением амилоида  $\beta$  (А $\beta$ ) в отделах мозга, регулирующих сон. Это было подтверждено как экспериментально, так и с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [18]. Повреждение этих областей приводит к появлению симптомов нарушения сна.

У больных БА расстройства сна также могут быть обусловлены изменениями в нейротрансмиттерных системах, в первую очередь в холинергической системе, которая участвует в осуществлении восходящих активирующих влияний ретикулярной формации. Холинергическая дисфункция, связанная с отложением Аβ, приводит к дефициту REM-фазы сна. Серьезные изменения затрагивают норадренергическую систему, что также вызывают снижение показателей REM-фазы сна. Нарушение норадренергической нейротрансмиссии в свою очередь обусловливает уменьшение уровня мелатонина [19]. У пациентов с БА наблюдаются низкий уровень рецепторов мелатонина в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и изменение ритмичности продуцирования мелатонина [20].

В экспериментах с нарушением сна, которые осуществляются почти исключительно на моделях грызунов и позволяют оценить накопление Аβ и тау-протеина в головном мозге, наблюдались повышение окислительного стресса ЦНС и снижение структурной и функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, связанные с расстройством суточных ритмов [21].

Одним из возможных механизмов развития когнитивной дисфункции при нарушениях сна является изменение обмена Аβ и других маркеров нейродегенерации. Предполагается несколько механизмов, объясняющих ускорение накопления Аβ при расстройствах сна. Один из них заключается в том, что нарушение сна препятствует клиренсу Аβ. В последние годы появляется все больше доказательств того, что продуцирование Аβ в головном мозге тесно связано с 24-часовым циклом сон-бодрствование, с высоким внеклеточным уровнем Аβ во время бодрствования и низким во время сна. Основным регулятором выработки Аβ становится активность нейронов, которая выше во время бодрствования, чем в период сна [21].

Экспериментальные данные указывают на то, что нарушения сна изменяют накопление  $A\beta$  и это может играть определенную роль в патогенезе BA [22]. При ПЭТ-сканировании у испытуемых с BA установлено отсутствие суточной вариации  $A\beta$ , которая должна наблюдаться в норме [23].

Во время естественного сна происходит 60% увеличение интерстициального пространства, что приводит к повышению конвективного обмена между цереброспинальной и интерстициальной жидкостью и увеличивает выведение Аβ [12]. Таким образом, восстановительная функция сна связана с удалением потенциально нейротоксичных веществ, которые накапливаются в активной ЦНС. При бодрствовании в мозге повышается внеклеточный уровень метаболитов, в том числе Аβ. Однако, когда цикл сон-бодрствование нарушается, клиренс внеклеточных метаболитов уменьшается.

Другой рассматриваемый механизм заключается в том, что нарушение сна увеличивает синаптическую активность и способствует накоплению Аβ. Синаптическая активность в наибольшей степени снижена в медленноволновую фазу сна. Сокращение этой фазы вызывает увеличение синаптической активности. Кроме того, повышение синаптической активности способствует высвобождению Аβ в интерстициальную жидкость.

Третий возможный механизм заключается в том, что нарушение сна ухудшает реакцию эндоплазматического ретикулума на клеточный стресс, приводящий к накоплению Аβ [19].

Установлено, что 6-недельное ограничение сна до 6 ч в сутки увеличивало кортикальный уровень Аβ и тау-протеина примерно в 2 раза по сравнению с таковым у контрольных животных [24]. По данным одной из подгрупп Baltimore Longitudinal Study of Aging, более короткая продолжительность сна ассоциировалась с большим отложением Аβ в мозге [23]. В экспериментах нарушения сна, связанные с увеличением светового времени (20/4-часовой цикл день/ночь), более чем на 50% повышают выработку нерастворимой фракции тау-протеина [25].

Еще одна гипотеза рассматривает нарушение обмена гипокретинов (орексины), которые могут играть определенную роль в регуляции уровня Ав. Гипокретины – класс возбуждающих нейротрансмиттерных гормонов, которые, как считается, способствуют бодрствованию. Посмертные исследования гипоталамуса у пациентов с БА показали 40% снижение содержания гипокретин-положительных нейронов по сравнению с таковым в контроле [26]. Кроме того, уровень гипокретина в цереброспинальной жидкости у пациентов с БА был ниже, чем в контроле, что дополнительно указывало на значение этого нейротрансмиттера в развитии нарушений сна при БА [20]. В экспериментах с длительной депривацией сна у АРР-трансгенных мышей наблюдалась активация формирования амилоидных бляшек, в то время как антагонист рецепторов орексина (который индуцирует сон) снижал их образование.

Таким образом, актуальность лечения расстройств сна у пациентов с БА подтверждается следующими положениями:

- 1) нарушения сна связаны с нарастанием расстройств памяти и KH:
- 2) ночные поведенческие расстройства (блуждание, дезориентация в дневное и ночное время, постоянное вставание в ночное время, ночные кошмары или галлюцинации)

вызывают значительную нагрузку на ухаживающих лиц и являются частой причиной госпитализации пациентов;

3) существуют доказательства роли нарушений сна в патофизиологии БА [27].

#### Лечение

Фармакологическое лечение указанной категории пациентов гипнотиками весьма ограничено. В то же время нефармакологические методы, такие как формирование правильного поведенческого стереотипа (уменьшение времени, проведенного в постели в дневное время) и световая терапия (увеличение дневного воздействия солнечного света), способствовали значительному улучшению сна [6].

Правильно подобранная антидементная терапия позволяет избежать развития нарушений сна либо скорректировать их. В экспериментальной модели нейродегенеративных заболеваний (грызуны вида Octodon degus) оценивали влияние мемантина на ухудшение памяти после депривации сна у молодых и старых особей. Исследование выявило более тяжелые изменения у старых животных. Премедикация мемантином предотвращала КН, вызванные депривацией сна, в обеих возрастных группах [28].

Результаты экспериментальных работ показывают, что длительное использование мемантина снижает уровень  $A\beta$  как в моделях BA, так и у пожилых животных, при этом мемантин влияет на путь эндоцитоза APP, который необходим для его расщепления BA-секретазой. Это приводит к уменьшению образования AB. Таким образом, снижается активность нейродегенеративного процесса и, вероятно, уменьшается негативное влияние нарушения биологических ритмов [29].

Пациенты, которые получали акатинол мемантин, имели большую продолжительность сна [8].

В метаанализе, включавшем 11 исследований (n=4261), в 4 из которых акатинол мемантин сравнивали с плацебо (n=1500), а в 7 — с ингибиторами холинестеразы (n=2761), подтверждена эффективность препарата в отношении поведенческих и нейропсихиатрических расстройств. По сравнению с контролем на фоне терапии акатинолом мемантином отмечено достоверное уменьшение нарушений суточных ритмов (Standardized Mean Difference, SMD=-0,10; 95% ДИ= от -0,18 до -0,02; p=0,02) [30].

В ранее выполненных метаанализах отмечалось превосходство монотерапии акатинолом мемантином над плацебо в отношении когнитивных функций (SMD= -0.27; 95% ДИ от -0.39 до -0.14) и поведенческих нарушений (SMD= -0.12; 95% ДИ от -0.22 до -0.01) [31].

Оценка влияния противодементной терапии у 125 больных БА продемонстрировала достоверно менее выраженные нарушения сна на фоне терапии этим препаратом [7].

В небольшом исследовании эффективности акатинола мемантина 20 мг/сут на протяжении  $4 \text{ нед y } 12 \text{ пациентов с БА и расстройствами сна (средний возраст <math>79,0\pm4,1 \text{ года})$  наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения показателя по опроснику NPI (Neuropsychiatric Inventory) до  $5,8\pm4,3$  (p<0,01), выраженного уменьшения тревоги (p=0,04) и раздражительности/лабильности (p=0,04). Полисомнографическое исследование продемонстрировало увеличение общего времени сна, эффективности сна, продолжительности II стадии сна, уменьшение количества ночных пробуждений, периодического индекса движений конечностей и продолжительности I стадии сна. Наряду с положи-

тельным влиянием на поведенческие нарушения акатинол мемантин нормализовал структуру сна [32].

Таким образом, нарушения сна могут быть как серьезным фактором риска развития когнитивного снижения, так и симптомом, часто осложняющим течение БА.

При профилактике и лечении нарушений сна у пациентов с БА большое значение имеет назначение противодементной терапии, в частности препарата с доказанной эффективностью у таких пациентов — акатинола мемантина в дозе 20 мг/сут.

# ЛИТЕРАТУРА

- 1. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2017:13:325-73
- 2. Hallikainen I, Hongisto K, Vä limä ki T, et al. The Progression of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During a Five-Year Follow-Up: Kuopio ALSOVA Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(4):1367-1376. doi: 10.3233/JAD-170697. 3. Mander BA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MP. Sleep: A novel mechanistic pathway, biomarker, and treatment target in the pathology of Alzheimer's disease? *Trends Neurosci.* 2016 Aug;39(8): 552-66. doi: 10.1016/j.tins.2016.05.002. Epub 2016 Jun 17.
- 4. Tractenberg RE, Singer CM, Kaye JA. Symptoms of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease and normal elderly. *J Sleep Res.* 2005 Jun;14(2):177-85. doi: 10.1111/j. 1365-2869.2005.00445.x].
- 5. Urrestarazu E, Iriarte J. Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nat Sci Sleep*. 2016 Jan 14;8:21-33. doi: 10.2147/NSS.S76706. eCollection 2016.
- 6. Hart DJ, Craig D, Compton SA, et al. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003
  Nov;18(11):1037-42. doi: 10.1002/gps.1013
  7. Garcia-Alberca JM, Lara JP, Cruz B, et al. Sleep disturbances in Alzheimer's disease are associated with neuropsychiatric symptoms and antidementia treatment. *J Nerv Ment Dis*. 2013
  Mar;201(3):251-7. doi: 10.1097/NMD.
  0b013e3182848d04.
- 8. DeOliveira FF, Bertolucci PH, Chen ES, Smith MA. Assessment of sleep satisfaction in patients with dementia due to Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci*. 2014 Dec;21(12):2112-7. doi: 10.1016/j.jocn.2014.05.041. Epub 2014 Sep 4. 9. Born J, Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*. 2012 Mar; 76(2):192-203. doi: 10.1007/s00426-011-0335-6. Epub 2011 May 4.
- Excessive daytime sleepiness is related to subjective memory impairment in late life: a cross-sectional community-based study.

  Psychogeriatrics. 2016 May; 16(3):196-201.
  doi: 10.1111/psyg.12139. Epub 2015 Jul 16.
  11. Burke SL, Maramaldi P, Cadet T, Kukull W. Associations between depression, sleep distur-
- 11. Burke SL, Maramaldi P, Cadet T, Kukull W. Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer's disease: dementia. *Int Psychogeriatr.* 2016 Sep;28(9):1409-24. doi: 10.1017/S1041610216000405. Epub 2016 Mar 29.

- 12. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.
- 13. Luojus MK, Lehto SM, Tolmunen T, et al. Self-reported sleep disturbance and incidence of dementia in ageing men. *J Epidemiol Community Health*. 2017 Apr;71(4):329-335. doi: 10.1136/jech-2016-207764. Epub 2016 Oct 18.
- 14. Chen JC, Espeland MA, Brunner RL, et al. Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimers Dement.* 2016 Jan;12(1):21-33. doi: 10.1016/j.jalz.2015.03.004. Epub 2015 Jun 15.
- 15. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*. 2017 Sep 19;89(12): 1244–1250. doi: 10.1212/WNL.00000000000004373. Epub 2017 Aug 23.
- 16. Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al. Sleep disturbance increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017 Jul 6. pii: S1087-0792(17)30011-4. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010. [Epub ahead of print] 17. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's
- Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017 Jan 1;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw032.
- 18. Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β-amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat Neurosci.* 2015 Jul;18(7):1051-7. doi: 10.1038/nn.4035. Epub 2015 Jun 1. 19. Kang DW, Lee ChU, Lim HK. Role of Sleep Disturbance in the Trajectory of Alzheimer's Disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017 May 31;15(2):89-99. doi: 10.9758/cpn.2017.15.2.89.
- 20. Rothman SM, Mattson MP. Sleep Disturbances in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Neuromolecular Med.* 2012 Sep; 14(3):194-204. doi: 10.1007/s12017-012-8181-2. Epub 2012 May 3.
- 21. Cedernaes J, Osorio RS, Varga AW, et al. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2017 Feb; 31:102-111. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.002. Epub 2016 Feb 11.
- 22. Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid-β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 2014 Sep;35 Suppl 2:S29-34. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035. Epub 2014 May 15. 23. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-

- reported sleep and -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol*. 2013 Dec;70(12):1537-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4258
- 24. Rothman SM, Herdener N, Frankola KA, et al. Chronic mild sleep restriction accentuates contextual memory impairments, and accumulations of cortical Abeta and pTau in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2013 Sep 5;1529:200-8. doi: 10.1016/j.brainres.2013. 07.010. Epub 2013 Jul 13.
- 25. DiMeco A, Joshi YB, Pratico D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging*. 2014 Aug;35(8):1813-20. doi: 10.1016/j. neurobiolaging.2014.02.011. Epub 2014 Feb 15. 26. Fronczek R, van Geest S, Fr?lich M, et al. Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1642-50. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.014. Epub 2011 May 5.4
- 27. Urrestarazu E, Iriarte J. Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nat Sci Sleep*. 2016 Jan 14;8:21-33. doi: 10.2147/NSS. S76706. eCollection 2016
- 28. Tarragon E, Lopez D, Estrada C, et al. Memantine prevents reference and working memory impairment caused by sleep deprivation in both young and aged Octodondegus. *Neuropharmacology.* 2014 Oct;85:206-14. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.023. Epub 2014 May 27.
- 29. Ito K, Tatebe T, Suzuki K, et al. Memantine reduces the production of amyloid-β peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking. *Eur J Pharmacol*. 2017 Mar 5;798:16-25. doi: 10.1016/j.ejphar. 2017.02.001. Epub 2017 Feb 4.
- 30. Kishi T, Matsunaga Sh, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Jul 20;13:1909-1928. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
- 31. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 10;10(4):e0123289. doi: 10.1371/journal. pone.0123289. eCollection 2015.
- 32. Ishikawa I, Shinno H, Ando N, et al. The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2016 Jun;28(3):157-64. doi: 10.1017/neu.2015.61

Поступила 12.02.2018

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Мерц Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.