

Медведева А.В., Косивцова О.В., Махинов К.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Современная тактика ведения пациентов с деменцией

Деменция формируется в результате длительного, многолетнего прогрессирования менее тяжелых когнитивных нарушений (КН). Основу лечения деменции составляют социальные и психологические методы (нейрокогнитивное стимулирование и нейрокогнитивный тренинг). В настоящий момент не существует препаратов, способных не только вылечить деменцию, но и остановить процесс дегенерации нервной ткани. Современная фармакотерапия деменции направлена на максимально долгое поддержание когнитивных функций пациента и замедление инвалидизации, обеспечивая тем самым более высокий уровень жизни. Терапия КН наиболее часто складывается из компенсации когнитивного дефекта. Среди всего многообразия фармакологических средств в отношении деменции эффективны препараты лишь двух групп — ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты глутамат N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. При психотических расстройствах используются атипичные нейролептики, при депрессии — антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Особого внимания заслуживают когнитивно-поведенческая терапия и когнитивное стимулирование. Профилактике деменции способствуют высокий уровень образования пациента, физическая активность, активность в социальной и интеллектуальной сферах.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; антихолинэстеразные препараты; антагонисты NMDA-рецепторов.

Контакты: Анастасия Владимировна Медведева; anastasia_medved@mail.ru

Для ссылки: Медведева АВ, Косивцова ОВ, Махинов КА. Современная тактика ведения пациентов с деменцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):102–108.

Current management tactics for patients with dementia

Medvedeva A.V., Kosivtsova O.V., Makhinov K.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Dementia develops as a result of continuous long-term progression of less severe cognitive impairment (CI). Social and psychological methods (neurocognitive stimulation and neurocognitive training) are the mainstay of treatment for dementia. At the moment, there are no drugs both to cure dementia and to stop the degeneration of nerve tissue. Modern pharmacotherapy for dementia aims to maintain cognitive functions in the patient for as long as possible and to slow down disability, thus ensuring higher living standards. CI therapy most often consists of compensation for cognitive defect. Among the whole variety of pharmacological agents, the effective drugs to treat dementia are only two groups, such as acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonists. Atypical neuroleptics are employed for the treatment of psychotic disorders; antidepressants from a group of selective serotonin reuptake inhibitors are for depression. Cognitive behavioral therapy and cognitive stimulation deserve special attention. A high educational level and physical, social, and intellectual activities can prevent dementia.

Keywords: dementia; Alzheimer's disease; anticholinesterase drugs; NMDA receptor antagonists.

Contact: Anastasia Vladimirovna Medvedeva; anastasia_medved@mail.ru

For reference: Medvedeva AV, Kosivtsova OV, Makhinov KA. Current management tactics for patients with dementia. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):102–108.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-102-108

Деменцией страдает 5,4% населения мира старше 65 лет, или 35,6 млн человек, в Западной Европе она диагностирована у 7 млн, в Восточной Азии — у 5,5 млн, в Северной Америке — у 5,5 млн [1–4]. Ежегодный прирост пациентов с впервые выявленной деменцией составляет 7,7 млн, т. е. диагноз деменции ставится каждые 4 с. По прогнозам ВОЗ, этот показатель удвоится к 2030 г. и, если ситуация не изменится, утроится к 2050 г. [1].

Болезнь Альцгеймера (БА) — самое частое нейродегенеративное заболевание, на его долю приходится 50–60%

случаев прогрессирующего ухудшения когнитивных функций у пожилых пациентов [3]. Распространенность БА в возрастной группе 60–64 лет составляет 1%, при этом у пациентов старше 85 лет ее частота увеличивается до 40% [1, 3, 4]. При БА деменция практически всегда сочетается с некогнитивными нервно-психическими расстройствами (ННПР) [5, 6].

В Российской Федерации диагноз БА устанавливается редко, в 2012 г. смертность от БА составила всего 0,26 на 100 тыс. населения, тогда как в США это заболевание диаг-

ностируют в 100 раз чаще, и смертность таких пациентов достигает 27,4 [7, 8]. Низкий показатель смертности от БА в нашей стране связан с особенностями установления диагноза и кодирования по МКБ-10. Неврологи зачастую направляют пациентам с деменцией диагноз «Хроническая ишемия головного мозга с когнитивными расстройствами», который кодируется под рубрикой I67.9 «Другие цереброваскулярные болезни». Этим можно объяснить, что в Российской Федерации в отличие от других развитых стран одной из причин повышенной смертности населения вследствие цереброваскулярных заболеваний является гиподиагностика БА и других видов деменции [8].

Шаблонный диагноз «Хроническая ишемия головного мозга» у пациента с БА приводит к назначению «шаблонного» же лечения в виде сосудистой и нейрометаболической терапии кратковременными курсами, при этом не назначается эффективная с точки зрения доказательной медицины терапия.

В последние годы в мире отмечается увеличение продолжительности жизни населения, и все чаще поднимается проблема полиморбидности у пожилого пациента. Известно, что у каждого пациента старше 65 лет имеется как минимум два или более хронических заболевания, и он получает в среднем пять обязательных лекарственных препаратов, поэтому назначение нового лекарственного средства должно быть тщательно обосновано с точки зрения доказательной медицины.

Лечение тяжелых когнитивных нарушений (КН)

Лечение деменции складывается из фармакологической и немедикаментозной терапии. В качестве профилактики деменции обсуждаются высокий уровень образования пациента, физическая активность, активность в социальной и интеллектуальной сферах [9–11]. Не существует препаратов, способных не только вылечить деменцию, но и остановить процесс дегенерации нервной ткани. Так, в работах, посвященных оценке эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), витамина E, EGb 761® и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на этапе умеренных КН, не выявлено, что терапия может отсрочить развитие деменции [2, 3, 12].

Современная фармакотерапия дегенеративных деменций направлена на максимально долгое поддержание когнитивных функций пациента и замедление инвалидизации, она позволяет обеспечить более высокое качество жизни. Это положение должно быть четко объяснено пациенту и его родственникам, поскольку связанные с терапией ожидания должны быть реалистичными. При деменции эффективны препараты всего двух групп — ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) и антагонисты глутамат N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. В настоящее время применяются донепезил, ривастигмин и галантамин, относящиеся к группе ИАХЭ, и только один препарат из группы антагонистов NMDA-рецепторов — акатинола мемантин [2, 3, 9].

ИАХЭ

Использование препаратов этой группы обосновано экспериментальными данными, подтверждающими наличие холинергического дефицита при БА [2]. Центральные ИАХЭ эффективны как при нарушениях памяти, других когнитивных функций, так и при ННПР (депрессия, апатия, агрессия,

ажитация, эмоциональная лабильность, аномальная двигательная активность, нарушения сна, галлюцинации и бред) [5, 6, 9]. Постоянное применение препаратов данной фармакологической группы увеличивает время относительной функциональной самостоятельности пациентов с БА.

В клинических испытаниях показано, что ИАХЭ эффективны прежде всего в отношении внимания и регуляторных когнитивных процессов, связанных с функцией лобных долей. Вторично при этом могут улучшаться память, зрительно-пространственные и речевые функции. Помимо влияния на собственные когнитивные функции, препараты этой группы повышают активность и степень бытовой независимости больных, снижают потребность в постороннем уходе, позволяют продлить пребывание пациента в семье, уменьшают выраженность психотических нарушений, агрессивности, возбуждения, а также потребность в назначении нейролептиков.

После улучшения, которое наблюдается в среднем 3–4 мес, и стабилизации функций, которая сохраняется в среднем около 12 мес (у отдельных пациентов — до нескольких лет), у большинства больных, несмотря на продолжение лечения, наблюдается снижение когнитивных функций, которое тем не менее происходит более медленно и плавно, чем в отсутствие приема препарата [2, 9].

Клинические эффекты ИАХЭ при деменции (по J. Cummings, 2007) [2]:

1. Улучшение, стабилизация или замедление прогрессирования КН по данным нейропсихологического тестирования (когнитивная часть шкалы для БА — ADAS-Cog, и краткая шкала оценки психического статуса — КШОПС).
2. Долгосрочная стабилизация на ранее достигнутом уровне и замедление прогрессирования когнитивного и функционального снижения (по сравнению с ожидаемым уровнем ухудшения у нелеченных больных).
3. Улучшение общего функционирования примерно у трети больных и стабилизация или улучшение у двух третей больных.
4. Предупреждение утраты функциональных навыков и замедление скорости утраты базисной и инструментальной повседневной активности.
5. Коррекция имеющихся поведенческих нарушений и снижение риска появления новых поведенческих нарушений.
6. Уменьшение потребности в нейролептиках и других психотропных средствах.
7. Снижение нагрузки на родственников и ухаживающих лиц.
8. Откладывание момента госпитализации пациента в специализированное учреждение.
9. Фармакоэкономическая эффективность.

С.И. Гаврилова и соавт. [9] показали, что уже после 2 мес применения ИАХЭ происходит улучшение ННПР у пациентов с БА. Уменьшается уровень депрессии, апатии, эмоциональной лабильности, тревоги, агрессии, возбуждения и других симптомов. Это позволяет снижать дозы психотропных препаратов после достижения оптимальных доз противодементной терапии, обладающих выраженными побочными эффектами, которые очень тяжело переносятся пациентами с БА.

Было также установлено, что ИАХЭ нормализуют показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Под влиянием ривастигмина и донепезила на ЭЭГ наблюдается снижение

дельта- и тета-ритма в лобных, теменных и височных областях головного мозга, а также повышения альфа-ритма. Кроме того, увеличивается как внутри-, так и межполушарная когерентность лобных и теменно-височных областей [13, 14].

Основной механизм действия ИАХЭ заключается в блокировании ацетилхолинэстеразы, которая разрушает ацетилхолин, поэтому его концентрация в синаптической щели увеличивается, а вероятность передачи импульса усиливается. Однако ацетилхолинэстераза — не единственная мишень препаратов этой группы, так, ривастигмин ингибирует бутирилхолинэстеразу, а галантамин — никотиновые рецепторы.

Основные побочные эффекты ИАХЭ — повышение кислотной секреции, поэтому симптомы могут включать в себя тошноту, рвоту, а также обострение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому следует с осторожностью назначать их пациентам, вынужденным длительно применять НПВП (ревматоидный артрит и др.). Еще одним значимым побочным эффектом ИАХЭ является повышение уровня ацетилхолинэстеразы в периферических синапсах, что приводит к спазму гладких мышц в легких и повышению секреции. Поэтому препараты этой группы также с большой осторожностью следует применять у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких и астмой. Поскольку дегенерация коры приводит к снижению противосудорожной активности, на фоне приема ИАХЭ возможно развитие судорожных приступов. К побочным эффектам этих препаратов относится и активизация блуждающего нерва, которая приводит к брадикардии и повышению тонуса констриктора мочевого пузыря, что нежелательно у пациентов с простатитом.

Толерантность к побочным эффектам обычно развивается в течение нескольких недель, однако, если побочный эффект весьма стойкий, следует вернуться к минимально переносимой дозе. Данные о взаимозаменяемости препаратов и перекрестных реакциях незначительны, но они говорят о том, что при непереносимости или неэффективности одного препарата возможен переход на другой.

Метаболизм препаратов немного различается (табл. 1). Например, донепезил обладает высокой афинностью к протеинам плазмы, поэтому при полифармации концентрация других препаратов, применяемых у пожилых пациентов (варфарин, дигоксин), может повышаться; а ингибиторы CYP2D6 (циметидин) и CYP3A4 (амиодарон, грейпфрутовый сок) могут увеличивать концентрацию донепезила. У ривастигмина свои особенности: курение повышает клиренс ривастигмина до 23% [9, 15–17].

ИАХЭ оказывают влияние на когнитивные функции, поведение, повседневную активность. Клинические исследования, посвященные сравнению эффективности препаратов этой группы, включали малочисленные выборки пациентов, и пока нет данных, указывающих на большую эффективность того или иного препарата.

У большой группы пациентов было показано, что ИАХЭ эффективны при БА средней степени тяжести (16–26 баллов по КШОПС) и тяжелом течении заболевания (<10 баллов по КШОПС). Остается неясным, на каком этапе заболевания следует отменять данную терапию.

Антагонисты NMDA-рецепторов

В патогенезе БА важную роль играет эксайтотоксичность [1], связанная с гиперстимуляцией глутаматных NMDA-рецепторов. В связи с этим представляет интерес акатинола мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамantan), являющийся низкоаффинным антагонистом NMDA-рецепторов к глутамату [2, 9, 12, 17, 18].

В экспериментальных исследованиях была показана способность мемантина предотвращать эксайтотоксическое повреждение нейронов, индуцированное глутаматом и NMDA [2, 3]. Антагонистически заблокированный рецептор не активируется и не открывает Ca-каналы, тем самым поступление его в клетку снижается. Ионы Ca в большом количестве токсичны, а уменьшение их концентрации в клетке приводит к снижению эксайтотоксичности и «продлению» клеточной жизнедеятельности.

Таблица 1. Основные характеристики ИАХЭ

Название	Метаболизм и выведение	Дозы
Донепезил	CYP2D6, CYP3A4, выводится через печень	<i>Слабая-средняя деменция:</i> 5 мг 1 раз в день, после 4–6 нед увеличение дозы до 10 мг; <i>средняя-тяжелая:</i> 10 мг/сут в течение 3 мес, затем повышение дозы до 23 мг/сут (принимают утром)
Галантамин	Плазма крови, ацетилхолинэстераза выводится почками	<i>Слабая-средняя деменция:</i> быстродействующие формы и раствор: 4 мг 2 раза в день, увеличение дозы до 8 мг/сут не ранее чем через 4 нед; капсулы длительного действия: 8 мг 1 раз в день, повышение дозы до 16 мг/сут не ранее чем через 4 нед. При перерыве в лечении более 3 дней следует начинать с минимальной дозы в 4 мг/сут с постепенным ее увеличением до прежней дозы
Ривастигмин, капсулы (есть дженерики) и пластырь (только оригинальный препарат)	Плазма крови, ацетилхолинэстераза выводится почками	<i>Слабая-средняя деменция:</i> 1,5 мг 2 раза в день. При хорошей переносимости возможно увеличение дозы до 3 мг 2 раза в день; при хорошей переносимости возможно дальнейшее увеличение дозы на 1,5 мг каждые 7 дней до максимальной дозы 12 мг; <i>средняя-тяжелая деменция:</i> пластырь 4,6 мг, увеличение дозы до 9,5 мг не ранее чем через 4 нед. Максимальная доза — 13,3 мг/сут. При перерыве в лечении более 3 дней следует начинать с минимальной дозы 1,5 мг 2 раза в день с постепенным ее повышением до прежней дозы

Результаты исследований свидетельствуют о способности антагонистов NMDA-рецепторов уменьшать выраженность характерных для БА КН, обусловленных ацетилхолинергическим дефектом [9, 14]. Акатинол мемантин эффективен при деменциях различного генеза. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о его способности повышать высвобождение ацетилхолина в области синапса. Было продемонстрировано положительное влияние мемантина в дозе 30 мг/сут на психопатологические и поведенческие нарушения у пациентов с деменцией. Показаны эффективность и безопасность акатинола мемантина при БА, деменции с тельцами Леви и сосудистой деменции [9, 17, 18]. Препарат хорошо переносится пациентами и способен корректировать не только мнестические расстройства и другие КН, но и положительно влиять на эмоциональные и поведенческие нарушения у пациентов с БА [5, 6, 9, 17]. Положительный эффект акатинола мемантина сохраняется и после прекращения его приема, что может свидетельствовать о способности препарата стимулировать компенсаторные механизмы в ЦНС [19].

При тяжелых КН эффект мемантина был более выраженным, чем при умеренных КН. В целом данные литературы свидетельствуют о положительном влиянии антагонистов NMDA-рецепторов при КН любой степени тяжести. Эффективность мемантина в отношении динамики и сопутствующих симптомов подтверждена в анализе шести исследований, включавших пациентов с показателями КШОПС <20 баллов. Показано влияние мемантина не только на течение когнитивного дефекта, но и на такие симптомы, как ажитация, агрессия и раздражительность [10]. Исследования продемонстрировали, что применение препарата один раз в сутки имеет такой же терапевтический эффект и такие же шансы на развитие побочных эффектов, как доза, разделенная на два приема. Начинать терапию следует с 5 мг/сут, шаг титрации — 5 мг/нед до 20–30 мг/сут. У пациентов с нейродегенеративными заболеваниями время титрации составляет 4 нед. Эффективной дозой является 20 мг/сут, при тяжелом течении деменции возможно увеличение дозы до 30 мг/сут. После приема внутрь препарат быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови отмечается через 3–8 ч. Связывание с белками плазмы — 45%. При приеме препарата в дозе 20 мг/сут достигается стационарная концентрация в крови от 70 до 150 нг/мл. Объем распределения препарата составляет 10 л/кг. Акатинол мемантин частично метаболизируется в печени. Выводится почками, период полувыведения составляет 60–100 ч; клиренс — 170 мл/мин/1,73 м². Противопоказаниями являются тяжелая печеночная недостаточность, беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены), повышенная чувствительность к мемантину. Препарат обычно хорошо переносится, однако иногда на-

блюдаются утомление, повышение артериального давления, головная боль и запор.

В ряде исследований показано, что на фоне приема мемантина на протяжении 28 нед достоверно улучшались показатели КШОПС и ряда других диагностических шкал. При этом побочные эффекты были такими же, как в группе плацебо.

На фоне длительного многолетнего (более 10 лет) приема акатинола мемантина не наблюдалось выраженных побочных эффектов, что является важным аргументом в пользу его выбора у пожилого пациента с деменцией, который, кроме противодementной терапии, обычно имеет множество других назначений.

Безусловно, лечение деменции должно быть индивидуальным, при этом золотым стандартом терапии является сочетание высокой эффективности препарата с минимальным количеством побочных эффектов, этому стандарту в полной мере соответствует акатинол мемантин [12, 17, 19] (табл. 2).

Комбинация мемантина с ИАХЭ на поздних стадиях заболевания оптимальна, поскольку механизмы действия этих препаратов различны. Малочисленные исследования такой терапии показывают, что совместное использование этих препаратов дает более выраженный эффект, чем монотерапия на более тяжелой стадии деменции [19].

Известно, что за память, обучение и ряд других когнитивных функций отвечает нейропластичность — способность образовывать новые связи между нейронами и прокладывать новые нейронные цепи в обход утраченных. Если предположить, что при прогрессирующей гибели нейронов новые связи не успевают сформироваться, то на фоне действия мемантина продолжительность жизни нейронов увеличивается, возникают новые связи, а комбинация с ИАХЭ усиливает образование этих связей за счет повышения концентрации ацетилхолина в синаптической щели, что делает связи еще более прочными. Это объясняет большую эффективность комбинированной терапии.

Коррекция поведенческих расстройств

Терапия КН наиболее часто сводится к компенсации когнитивного дефекта, однако у таких пациентов также наблюдаются поведенческие и эмоциональные изменения, что часто может усложнять уход за ними.

Наиболее часто для коррекции психотических расстройств применяются нейролептики. По данным клинических исследований (CATIE-AD), наиболее значимыми побочными эффектами являются острые нарушения мозгового кровообращения. Кроме того, нейролептики отрицательно влияют на когнитивные функции. Потенциальный риск развития данных осложнений должен быть компенсирован эффектом терапии.

Препаратами первой линии являются атипичные нейролептики (табл. 3), среди которых наиболее часто применяют

Таблица 2. Основные характеристики мемантина (антагониста NMDA-рецепторов)

Препарат	Дозы	Особенности действия
Акатинол мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамantan)	Начальная доза — 5 мг/сут, шаг титрации — 5 мг/нед до 20–30 мг/сут. Период титрации — 4 нед. Эффективная доза — 20 мг/сут, при тяжелом течении деменции — 30 мг/сут	Хорошая переносимость, высокая эффективность, доказанная у оригинального мемантина

Таблица 3. Основные характеристики антипсихотических препаратов

Название	Дозы	Особенности действия
Рisperидон	Начальная доза — 0,25 мг на ночь, максимальная доза — 2–3 мг/сут, разделенные на два приема	Возможно развитие экстрапирамидных нарушений при использовании дозы 2 мг/сут
Оланзапин	Начальная доза — 2,5 мг на ночь, максимальная доза — 10 мг/сут, разделенные на два приема	Хорошо переносится
Кветиапин	Начальная доза — 12,5 мг два раза в сутки, максимальная доза — 200 мг/сут, разделенные на два приема	Обладает более выраженным седативным эффектом, возможно развитие ортостатической гипотензии

кветиапин, оланзапин, рisperидон. Показано, что они в меньшей степени влияют на нарастание когнитивного дефицита.

Однако в отсутствие эффекта возможно применение и нейролептиков первого поколения, а при тяжелых эмоционально-личностных и поведенческих нарушениях — типичных нейролептиков [5, 9]. С учетом нарастания когнитивного дефицита на фоне приема типичных нейролептиков их применение стараются ограничить. Это относится, в частности, к галоперидолу, который следует назначать по 0,5 мг 3 раза в день, максимальная доза — 2–3 мг. На фоне лечения галоперидолом немного чаще развиваются экстрапирамидные нарушения. Следует избегать его комбинации с бензотропином и тригексифенидилом. Еще одним типичным нейролептиком является клозапин, особенно эффективный у пациентов с деменцией с тельцами Леви. Его начальная доза — 25 мг/сут, максимальная — 100 мг/сут.

При депрессии у пациентов с деменцией используют антидепрессанты. Первой линией являются препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), поскольку они лучше переносятся в отличие от трициклических антидепрессантов. К тому же у них нет противопоказаний, которые часто имеются у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основные препараты этой группы представлены в табл. 4.

Показана эффективность циталопрама (10–20 мг/сут) в лечении ажитации и паранойи. Важно помнить, что циталопрам должен быть исключен при высоком риске возникновения аритмии (увеличение интервала QT на электрокардиограмме — ЭКГ, гипокалиемия, снижение уровня магния, развитие сердечной недостаточности) [20–22]. В 2011 г. был проведен систематический анализ 9 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали влияние антидепрессантов на нейропсихиатрические симптомы [21, 23, 24]. Из них в пяти сравнивали действие СИОЗС (цитало-

прам, сертралин, флуоксетин, флувоксамин) и плацебо, и только в одном исследовании было показано преимущество циталопрама перед остальными препаратами в уменьшении нейропсихиатрических проявлений. Кроме того, проводилось сравнение СИОЗС (циталопрам) с антипсихотическими препаратами (галоперидол, рисполепт и др.). Не установлено доказанной разницы в эффективности препаратов в отношении уменьшения выраженности психотических проявлений, показано увеличение числа побочных явлений и риска от применения психотических препаратов [25, 26]. Поэтому, по-видимому, препаратами выбора могут являться СИОЗС. Также сравнивали действие тразодона (третико) и галоперидола. Не выявлено достоверной разницы в уменьшении степени выраженности психотических синдромов [27].

Тем не менее ряд исследователей считает, что, несмотря на хорошую переносимость антидепрессантов, их эффективность доказана лишь в отношении депрессии у пациентов с тяжелыми КН [5, 9]. В одном из рандомизированных исследований, включавших 186 пациентов с БА и частой и серьезной ажитацией, показано, что циталопрам (30 мг/сут) уменьшает выраженность ажитации и дистресса у родственников по сравнению с группой плацебо, но в то же время увеличивает интервал QT, что было продемонстрировано у 48 пациентов, которым выполняли ЭКГ (холтеровское мониторирование) [27]. Дозозависимое увеличение интервала QT является выраженным побочным эффектом. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, US FDA) рекомендует считать 20 мг/сут максимально допустимой дозой СИОЗС у пациентов старше 60 лет.

Очень мало исследований, доказывающих эффективность СИОЗС у пациентов с проявлениями лобно-височной дегенерации [25]. Для стабилизации эмоционально-поведенческих расстройств возможно применение нормотими-

Таблица 4. Основные СИОЗС, применяемые при депрессии у пациентов с деменцией

Название	Дозы	Особенности действия
Флуоксетин	Начальная доза — 10 мг утром, максимальная доза — 20 мг утром	Обладает умеренным активирующим эффектом
Циталопрам	Начальная доза — 10 мг в день, максимальная доза — 40 мг/сут, разделенная на два приема	Хорошо переносится
Сертралин	Начальная доза — 25–50 мг/сут, максимальная доза — 200 мг/сут, разделенная на два приема	Отличается хорошей переносимостью в сравнении с другими СИОЗС
Пароксетин	Начальная доза — 10 мг/сут, максимальная доза — 40 мг утром или на ночь	Менее активирующий, более антихолинергический эффект

ков. Показаниями к их назначению служат ажитированное поведение, агрессия и избыточное возбуждение. В настоящее время у таких пациентов используются противоэпилептические препараты. Исследований их эффективности при данных состояниях мало. Наиболее часто назначают такие нормотимики, как карбамазепин, вальпроовая кислота и дивалпроекс. Исследования этих препаратов показали, что применяемые дозы недостаточны для развития побочного и терапевтического эффекта. Однако эти препараты обычно комбинируют с нейрорепетитивами, что позволяет снизить дозу последних. Карбамазепин назначают в дозе 100 мг 2 раза в день, возможна его титрация до 4–8 мкг/мл в крови. При его использовании нужно контролировать уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также другие показатели крови. Дивалпроекс назначают в дозе 125 мг 2 раза в день с последующей ее титрацией до 40–90 мкг/мл в крови. Побочные эффекты у этого препарата хоть и менее выражены, чем у других нормотимиков, но контроль функции печени, а также количества тромбоцитов необходим.

Когнитивная реабилитация

Когнитивная реабилитация направлена на поддержание памяти и других когнитивных функций на ранней стадии деменции [28–30]. Не так много исследований посвящено когнитивной реабилитации. Был проведен системный обзор данных, доказывающих эффективность когнитивного стимулирования (значительное улучшение когнитивных навыков) [31, 32].

В нескольких исследованиях показано, что существуют программы, которые позволяют улучшить когнитивное состояние пациентов или хотя бы затормозить имеющийся когнитивный дефект при БА. Рандомизированное исследование с участием 153 пациентов с БА, которым проводили когнитивное стимулирование (хотя бы в течение 30 мин в день), показало улучшение многих функций и уменьшение депрессии [11].

Важной является и работа с родственниками пациента, страдающего БА. Необходимо уменьшать степень дистресса у родственников и ухаживающего персонала [28].

В исследовании, включавшем 210 пациентов, показано, что лучше были адаптированы к ежедневной нагрузке и имели больше независимости те пациенты, которым проводили когнитивное стимулирование, по сравнению с теми, кто не делал упражнений. В течение 1 года отмечалось статистически достоверное улучшение в высокочувствительном тесте рисования часов, однако показатели клинической рейтинговой шкалы деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR) и теста на литеральные ассоциации не улучшились [30].

Когнитивно-поведенческая терапия

В рандомизированных исследованиях М.Д. Графф и соавт. [31] 68 из 135 пациентов с легкой и умеренной деменцией была проведена когнитивно-поведенческая терапия (10 сессий на протяжении 5 нед). Индивидуализированная терапия была направлена на обучение пациента навыкам и копированию необходимых методов для компенсации определенного дефицита. Отмечено улучшение определенных навыков как через 6 нед, так и через 3 мес после такой терапии. Это указывает на то, что когнитивно-поведенческая терапия дает хороший эффект, который сохраняется длительное время [31, 32]. Кроме того, такая терапия позволяет уменьшить затраты, которые ложатся на пациента и его родственников [30].

Регулярная физическая активность может препятствовать развитию деменции, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут провоцировать формирование дегенеративных изменений при БА. Наблюдение за пожилыми пациентами показывает, что регулярная физическая активность сочетается с замедлением прогрессирования КН, снижением частоты развития деменции. Вероятно, длительность, интенсивность и характер физических нагрузок требуют индивидуального подхода с учетом возможностей пациента и имеющихся у него сочетанных заболеваний [33].

Правильное питание играет важную роль в предупреждении развития деменции. Антиоксиданты, содержащиеся в свежих фруктах и овощах, могут ослабить процессы оксидативного стресса, который может играть значительную роль в развитии БА [33]. Диета с большим содержанием антиоксидантов (свежие фрукты и овощи), полиненасыщенных жирных кислот может способствовать снижению частоты развития БА, умеренных КН и прогрессирования их в деменцию. У пациентов с БА богатая антиоксидантами пища может и не дать существенного положительного результата, так как не предотвращает гибель большого количества нейронов [33].

Высокий уровень образования, регулярная умственная работа создают когнитивный резерв, который позволяет замедлить когнитивный дефицит, возникающий при БА [33]. Многие авторы рекомендуют умственную деятельность как здоровым людям, так и пациентам с когнитивным дефицитом. Конкретные рекомендации должны учитывать индивидуальные особенности, степень когнитивного дефицита, приобретенные интересы на протяжении жизни, а также уровень образования пациента [33].

Таким образом, мультидисциплинарный нефармакологический подход к лечению деменции имеет много преимуществ. Однако пока недостаточно данных для выработки стандартизированного подхода к ведению таких пациентов [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Edhag O, Aguero-Eklund H, Almkvist O, et al, editors. Dementia — Etiology and Epidemiology. Vol. 1. Mölndal: Elanders Infologistics Väst AB; 2008. 514 p.
2. Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017 May 24;3(3): 367–384. doi: 10.1016/j.trci.2017.05.002. eCollection 2017 Sep.
3. Яхно НН, Преображенская ИС. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение. Русский медицинский журнал. 2002;(10): 1143–6. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: pathogenesis, clinic, treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;(10): 1143–6. (In Russ.)].
4. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Incidence of Dementia, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jan;50(1):41–8.
5. Гаврилова СИ. Психические расстройства при первичных дегенеративных (атрофических) процессах. В кн.: Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии. Том 2. Москва: Медицина; 1999. С. 57–117. [Gavrilova SI. Mental disorders in primary degenerative (atrophic) processes. V kn.: Tiganov AS, redaktor. *Rukovodstvo po psikiatrii* [Manual on psychiatry]. Vol. 2. Moscow:

- Meditsina; 1999. P. 57-117].
6. Левин ОС. Взаимоотношение депрессии и деменции у пожилых. Лечение нервных болезней. 2008;(3):3-9. [Levin OS. Relationship between depression and dementia in elderly. *Lechenie nervnykh boleznei*. 2008;(3):3-9. (In Russ.)].
 7. Ватолина МА, Самородская ИВ, Бойцов СА. Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России. Психиатрия. 2014;(1):49-54. [Vatolina MA, Samorodskaya IV, Boitsov SA. Lost years of life and death as a result of Alzheimer's disease in Russia. *Psikhiatriya*. 2014;(1):49-54. (In Russ.)].
 8. Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от cerebrovasкулярных болезней за 15-летний период в России и США. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):15-24. [Samorodskaya IV, Andreev EM, Zarat'yants OV, et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15-24. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24
 9. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 337 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Pul's; 2003. 337 p.].
 10. Almkvist O, Basun H, Backman L, et al. Mild cognitive impairment — an early stage of Alzheimer's disease? *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:21-9.
 11. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML, et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013 May 27; 173(10):894-901. doi: 10.1001/jamaintern-med.2013.359.
 12. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014 Jan 1;311(1):33-44. doi: 10.1001/jama.2013.282834.
 13. Adler G, Brassen S. Short-term rivastigmine treatment reduces EEG slow-wave power in Alzheimer patients. *Neuropsychobiology*. 2001; 43(4):273-6.
 14. Londo E, Passant U, Brun A. Regional cerebral blood flow and EEG in clinically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003 May-Jun;36(3):231-45.
 15. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1106668.
 16. Lu S, Hill J, Fillit H. Impact of donepezil use in routine clinical practice on health care costs in patients with Alzheimer's disease and related dementias enrolled in a large medicare managed care plan: a case-control study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005 Jun;3(2):92-102.
 17. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 4;148(5):379-97.
 18. Рощина ИФ, Гаврилова СИ, Жариков ГА. Оценка эффективности терапии акатинолом мемантином больных с болезнью Альцгеймера по результатам нейропсихологического исследования. Психиатрия и психофармакология. 2002;(6):230-1. [Roshchina IF, Gavrilova SI, Zharikov GA. Evaluation of the effectiveness of acatinol memantine therapy in patients with Alzheimer's disease by neuropsychological study. *Psikhiatriya i psikhofarmakologiya*. 2002;(6):230-1. (In Russ.)].
 19. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Dec; 14(12):1171-81. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00258-6. Epub 2015 Oct 27.
 20. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):460-5.
 21. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Nov;15(11):942-52. Epub 2007 Sep 10.
 22. 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.
 23. Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997 Fall;9(4):591-3.
 24. Gaber S, Ronzoli S, Bruno A, Biagi A. Sertraline versus small doses of haloperidol in the treatment of agitated behavior in patients with dementia. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2001;7:159-62.
 25. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997 Winter;5(1):60-9.
 26. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Feb 19;311(7):682-91. doi: 10.1001/jama.2014.93.
 27. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm>
 28. Liu Z, Chen QL, Sun YY. Mindfulness training for psychological stress in family caregivers of persons with dementia : a systematic review and meta –analysis of randomized control trials. *Clin Interv Aging*. 2017 Sep 22;12: 1521-1529. doi: 10.2147/CIA.S146213. eCollection 2017.
 29. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
 30. Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, et al. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Apr; 64(4):731-8. doi: 10.1111/jgs.14059. Epub 2016 Apr 1.
 31. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Dec 9; 333(7580):1196. Epub 2006 Nov 17.
 32. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15): 2015-22.
 33. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. С. 87-102. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. P. 87-102].

Поступила 21.04.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Мерц Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.