Менделевич Е.Г.

Кафедра неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,
Казань, Республика Татарстан, Россия
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств

Сегодня отсутствует надежная фармакологическая коррекция деменции, несмотря на ее высокую распространенность во всем мире. Клиническая картина болезни Альцгеймера (БА) на той или иной стадии сопровождается присоединением к когнитивному дефекту нейropsychических нарушений (НПН). Выраженность и спектр НПН различны. Продемонстрированы возможности лекарственной терапии при НПН. Отмечена роль акатинола мемантина в коррекции ряда психолого-поведенческих расстройств. Среди факторов, способствующих формированию НПН или провоцирующих их, выделяют биологические, психологические, социальные и экологические. Знание триггеров психических расстройств позволяет избегать и тем самым уменьшить или устранить НПН. Особое внимание уделяется взаимоотношениям больного и ухаживающего лица.

В последние годы в лечении НПН все чаще используются нефармакологические средства, считающиеся приоритетной линией их коррекции. Приводятся данные об основных методах нефармакологической коррекции и эффективности их применения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; нейropsychические нарушения; фармакологическая и нефармакологическая коррекция; акатинол мемантин.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):129–134.

Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric disorders Mendelevich E.G.

Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan 420012

Today, there is no reliable pharmacological correction of dementia, despite its high prevalence worldwide. The clinical presentation of Alzheimer's disease at one or another stage is accompanied by neuropsychiatric disorders (NPDs) in addition to cognitive defect. The intensity and range of NPDs are different. The possibilities of drug therapy for NPDs are demonstrated. The role of akatinol memantine in correcting a number of psychological and behavioral disorders is highlighted.

Biological, psychological, social, and environmental factors are identified among those that contribute to or provoke the development of NPDs. Knowledge of the triggers of mental disorders makes it possible to prevent and thereby reduce or eliminate NPDs. Special emphasis is laid on the patient-caregiver relationship.

In recent years, non-pharmacological interventions have been increasingly used as priority-line therapy for NPDs. There are data on main methods for non-pharmacological correction and on the efficiency of their application.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; neuropsychiatric disorders; pharmacological and non-pharmacological correction; akatinol memantine.

Contact: Elena Gennadyevna Mendelevich; emendel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG. Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):129–134.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-129-134

Болезнь Альцгеймера (БА) — хроническое нейродегенеративное заболевание, наиболее распространенный тип деменции. БА сопряжена с широким кругом трудноразрешимых медицинских и социальных проблем [1, 2]. Многолетние исследования БА во всем мире не привели к глобальному пониманию ее патогенеза и эффективных методов лечения [3]. Отсутствует консенсус во взглядах на механизмы развития БА, что определяется многими составляющими данного процесса. Вероятно, вариативность

клинических проявлений БА обусловлена степенью участия тех или иных звеньев ее патогенеза. Предполагают, что в основе БА лежат четыре патологических процесса: 1) сосудистая гипоперфузия головного мозга, ассоциированная с дисфункцией митохондрий; 2) патологическое отложение амилоида — внеклеточных сенильных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубочков; 3) неконтролируемый окислительный стресс; 4) провоспалительные иммунные процессы [4].

Нейрорадиологические исследования последних лет указывают на особое значение сосудистой гипоперфузии головного мозга в формировании БА и прогностическую ценность недостаточности мозгового кровотока в оценке возможного перехода умеренных когнитивных нарушений (УКН) в БА. Использование церебральной гипоперфузии в качестве доклинического предиктора БА является важным фактором стратификации пациентов с низким и высоким риском прогрессирования когнитивных расстройств и эффективности терапии [3].

Когнитивные и некогнитивные симптомы

В клинической картине БА выделяют собственно когнитивный дефект — деменцию, а также некогнитивные симптомы. Под последними понимают комплекс нейропсихических нарушений — НПН (психолого-поведенческие нарушения), неизбежно сопровождающих БА на той или иной стадии [5–7]. НПН наблюдаются почти у 98% больных БА [8]. Принято считать, что они типичны для поздних стадий БА и связаны с нарастанием когнитивного дефекта и развитием психолого-поведенческих симптомов во многом «заместительного» характера. Однако показано, что НПН могут возникать на любой стадии БА, а иногда и предваряют развитие деменции, появляясь уже на стадии УКН [9] и выступая на первый план в виде диагностируемого «психоорганического» синдрома [10]. При различной тяжести когнитивного дефекта НПН выявлены у 92,5% пациентов, имевших 11–20 баллов по краткой шкале оценки психического статуса, и у 84% пациентов с оценкой 21–30 баллов [11].

Поведенческие и психические симптомы деменции (ППСД) включают в себя гетерогенную группу некогнитивных проявлений: нарушения поведения и ажитацию, беспокойство, раздражительность, депрессию, апатию, растормаживание, заблуждения, галлюцинации, расстройства сна и аппетита [12]. У 90–97% пациентов с деменцией присутствует по крайней мере один ППСД, чаще наблюдаются апатия, депрессия, раздражительность, ажитация и беспокойство [13]. У 70% пациентов с деменцией отмечается наиболее тяжелый симптом — ажитация [14]. Ажитация — неадекватное словесное или вокальное возбуждение и/или двигательная активность, не дающая ясной информации и не связанная с потребностями пациента. Ажитация может проявляться в агрессивной и неагрессивной формах [15].

Диагностика ажитации во многом опирается на словесное описание ухаживающего за больным лица, поэтому ее сложно интерпретировать. Неагрессивные симптомы ажитации характеризуются общим беспокойством, нарушением сна, блужданием вдали от дома, бесцельным поведением, неуместными видами деятельности и их возможным сочетанием с расторможенностью. Агрессивные симптомы ажитации проявляются психомоторным возбуждением с дракой, кусанием, царапаньем, плевками. Для словесной ажитации типичны многословие, крики, многократное повторение одних и тех же вопросов и предложений, словесный негативизм, проклятия и другая словесная агрессия.

Причины НПН обычно многообразны и включают биологические, психологические, социальные и экологические факторы [10, 16]. Для коррекции некогнитивных симптомов у больных деменцией чрезвычайно важна характеристика социальной и физической среды, которая вызывает или усугубляет поведенческие и психические симптомы

[5, 6–8]. Ухаживающие за больным должны понимать, что НПН — проявление деменции, а не «нарочитого поведения» с целью, как им кажется, «поиздеваться», «покапризничать», «попритворяться», «делать нарочно» и т. д. Поэтому неверный стиль общения с больным, неадекватная оценка его способностей и возможностей (переоценка или недооценка) могут усугублять НПН [6]. В то же время хорошо известно, что у самих ухаживающих лиц развиваются стресс и депрессия, которые усугубляют неадекватное взаимодействие с больным, а также ППСД.

Таким образом, понимание причин психических расстройств позволяет избегать их и способствует уменьшению или устранению НПН. Среди наиболее частых триггеров НПН могут быть инфекции (включая зубные), боль и обезвоживание [16], ограничения функционирования, плохая гигиена сна, сенсорные изменения и скука. Психологические факторы (чувство неадекватности, беспомощности и страх «быть бременем» для семьи) также способны играть определенную роль в развитии и обострении НПН [17].

Поведенческие нарушения при деменции рассматриваются как попытка больного сообщить о неудовлетворенной потребности [18]. Варианты такого сообщения могут проявляться легкими симптомами в виде апатии, дискомфорта или значительно более тяжелыми — физической агрессией, которая может сохраняться и прогрессировать. Например, блуждания у пациента с деменцией можно объяснить необходимостью «оставить» ситуацию, которая вызывает у него легкую тревогу. Сложная связь наблюдается между такими проявлениями, как ажитация и неудовлетворенные потребности, из-за нарушения возможности адекватно справиться с экологическим стимулом и сообщать об этих потребностях [19]. Предполагается, что индивидуальные экологические агенты у больных с прогрессирующей деменцией приводят к изменению порога восприятия и устойчивости к нагрузкам, что вызывает стресс и ответную поведенческую реакцию [20]. Это может проявляться повышенным волнением больного в ответ на шум и постоянные разговоры, реакцией «боли» и ответной агрессией на принятие ванны или дискомфорт при чистке зубов, одевании, боли в суставах при движении.

Лекарственная терапия

Для комплексного лечения когнитивных и некогнитивных симптомов используется ряд препаратов: противодементные средства — ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) и антагонист NMDA-рецепторов мемантин, антипсихотики, стабилизаторы настроения, антидепрессанты. Однако доказательная база их эффективности в отношении комплекса или отдельных симптомов противоречива. Другой проблемой является недостаточное следование врачей рекомендациям и рекомендациям по лечению БА [21].

В настоящее время базисная терапия деменции включает две группы препаратов: ИХЭ и антагонист NMDA-глутаматных рецепторов в ЦНС (акаинол мемантин), а также их комбинации. По механизму действия акаинол мемантин отличается от ИХЭ. По данным ряда исследований, их совместное применение повышает эффективность терапии когнитивных расстройств и НПН. Акаинол мемантин обладает также нейропротективным эффектом, предотвращая дальнейшее эксайтотоксическое повреждение нейронов, что способствует сдерживанию прогрессирования БА [22].

Акатинол мемантин, являясь неконкурентоспособным низкоаффинным блокатором с открытым каналом (неконкурентоспособный антагонист экstrasинаптического NMDAR), предпочтительно входит в связанный с рецептором ионный канал, когда он чрезмерно открыт, и, следовательно, не препятствует нормальной синаптической передаче. Появились новые данные о том, что ингибиторы NMDA-рецепторов предотвращают снижение функции молекулярного нейротрофического фактора (BDNF), провоцируемое бета-амилоидом [23]. BDNF играет существенную роль в выживании нейронов, что значимо при БА [23].

В большой серии международных рандомизированных исследований акатинола мемантина с применением двойного слепого метода убедительно доказана его эффективность в отношении когнитивных функций, нормализации поведения пациентов с БА различной степени выраженности, повышения их самостоятельности в повседневной жизни, уменьшения нагрузки, связанной с уходом [24]. Акатинол мемантин отличается хорошей переносимостью при стандартной схеме назначения с титрацией дозы от 5 мг/сут и постепенным ее увеличением на 4-й неделе до целевого значения 20 мг/сут. Позитивный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата особенно важны при лечении пожилых больных, поскольку обеспечивают более высокую приверженность длительной терапии, что продемонстрировано в ряде работ.

Акатинол мемантин обычно рекомендуется для лечения более тяжелых стадий заболевания, чем ИХЭ, и часто добавляется к ИХЭ на этапе прогрессирования болезни [20]. Так, в Великобритании к 2015 г. увеличилась доля пациентов с вероятной БА, получающих первый рецепт на антагонист NMDA-рецепторов [21].

В рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 23 707 пациентов с БА показано, что при легкой — умеренной стадии болезни монотерапия донепезилом или мемантином более эффективно улучшала поведенческие симптомы по сравнению с плацебо [25]. Проведенный метаанализ позволил установить значительно более высокий эффект мемантина в сочетании с донепезилом при лечении НПН по сравнению с монотерапией донепезилом [26]. Имеются данные о том, что комбинированная терапия ИХЭ и мемантином не имела преимуществ перед монотерапией. Мемантин характеризовался большей эффективностью при таких психических симптомах, как ажитация, бредовые идеи, галлюцинации и агрессивность [27]. В то же время ИХЭ и мемантин не могут полностью обеспечивать коррекцию НПН на определенных стадиях.

Несмотря на отсутствие рекомендаций по применению нейрорептиков при НПН, нельзя отрицать их эффективность в отношении уменьшения этих расстройств, по некоторым данным, не всегда однозначную [10, 28, 29]. Неблагоприятное действие седативных и антипсихотических препаратов хорошо изучено: это и ухудшение когнитивной функции, и более выраженные цереброваскулярные нарушения, и увеличение периода госпитализации, и повышение смертности.

Нефармакологические методы

В последние годы при лечении НПН в качестве альтернативы психотропным препаратам все чаще рассматриваются нефармакологические методы, которые считаются при-

оритетной линией коррекции ППСД [30]. Нефармакологические вмешательства эффективны и безопасны у пациентов с поведенческими и психическими симптомами деменции, их использование рекомендовано Американским обществом гериатрии, Американским психиатрическим обществом, Американской ассоциацией гериатрической психиатрии и др. в качестве предпочтительного подхода первой линии терапии НПН [31–33]. При этом психотропные средства применимы в крайних случаях — при опасных ситуациях [1, 6, 7]. Психиатры и неврологи плохо осведомлены о нефармакологических методах [34]. Так, исследование, проведенное в 53 клиниках Израиля, показало, что 92,5% врачей назначали для лечения ажитации психотропные препараты. При этом оценка знаний врачей о нефармакологических методах продемонстрировала низкие результаты [34].

В практических рекомендациях по уходу за больными (Practice Recommendations for Care of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, 2018) [31, 32, 34] указано на необходимость внедрения нефармакологических методов, «ориентированных на человека», учитывающих тяжесть клинической картины и выполнимых в условиях ухода за больным. К ним относятся сенсорные методы, психосоциальные практики и протоколы структурированного ухода. Методы смягчения НПН у пациентов с деменцией могут варьироваться, как и само течение деменции.

Общие принципы воздействия на когнитивную составляющую облегчают и НПН. Практические рекомендации включают упрощение задач с помощью деления их на простые шаги с использованием вербальных и/или тактильных подсказок; четкое и спокойное общение и предоставление пациенту достаточного времени для ответа; взаимодействие с больным в комфортной среде, без отвлекающих факторов, с использованием визуальных подсказок для ориентации [6, 35].

Данные об эффективности того или иного метода нефармакологической терапии противоречивы. Среди наиболее крупных систематических обзоров, метаанализов и рандомизированных исследований последних лет, посвященных нефармакологическим методам терапии НПН, нужно отметить работы E. Ijao (проанализирован период 2005–2017 гг.) [7], A. Staedtler и D. Nunez (2009–2014 гг.) [28], K. Scales и соавт. (2010–2017 гг.) [31], а также J. Millan-Calenti и соавт. (1996–2015 гг.) [36].

На основании анализа 197 статей о нефармакологических методах лечения некогнитивных симптомов деменции были выделены три главных направления такой терапии: сенсорные методы (ароматерапия, массаж, мультисенсорная стимуляция и терапия ярким светом); психосоциальные практики (валидационная терапия, реминисцентная терапия, музыкальная терапия, терапия с использованием домашних животных); структурированный уход (купание и уход за полостью рта) [31].

Сенсорные методы. Известно, что в пожилом возрасте те или иные сенсорные нарушения и когнитивные расстройства часто сочетаются, хотя характер и степень их возможного взаимовлияния неясны [37]. Сенсорный дефицит ухудшает возможность адекватного взаимодействия с внешней средой, интерпретацию внешних сигналов, что приводит к беспокойству или волнению. Сенсорные методы основаны на коррекции сенсорного дисбаланса с целью уменьшения беспокойства и возбуждения [38],

улучшения ориентации, адаптации к экологическим воздействиям. Среди сенсорных методов наиболее известны: ароматерапия, массаж, мультисенсорная стимуляция и терапия ярким светом. При их проведении рекомендуется использовать базовые средства ухода (слуховые аппараты и очки и др.) [37].

Метод ароматерапии основан на применении ароматических масел (лаванды, мяты). В ряде исследований была проверена эффективность использования ароматических веществ (распыление в помещении, использование саше, пластырей или крема для кожи) для уменьшения ажитации и агрессии при деменции. Исследовались различные дозы ароматических веществ при воздействии от 3 мин до 24 ч в течение 2–360 дней [39]. В недавно опубликованных обзорах представлены умеренные доказательства эффективности ароматерапии при деменции и ее неоднозначные результаты [38, 39]. Так, не получено явного преимущества лавандового масла перед другими средствами, а также доказательств того, что оно снижает ажитацию у пациентов с деменцией [40]. Многие авторы полагают, что социальный и физический контакт может быть ключевым элементом при ароматерапии с использованием крема для рук. Низкие затраты времени и стоимость позволяют признать этот метод полезным [31].

Массаж как средство коммуникации может помочь компенсировать социальную изоляцию и связанные с ней нарушения поведения [37]. Значительная сенсорная стимуляция способна противодействовать когнитивному снижению [41]. Можно применять массаж различных частей тела, используя разные техники или акупунктуру [41]. Имеются данные, подтверждающие краткосрочные положительные результаты массажа: его позитивное восприятие пациентом, уменьшение ажитации, агрессии, стресса, тревоги, депрессии и разрушительных вокализаций [38, 41, 42]. Этот метод легко выполним, не требует больших финансовых затрат и также оценивается положительно [31].

Среди наиболее распространенных подходов нефармакологической коррекции — *мультисенсорная стимуляция*. Это сочетание световых эффектов, успокаивающих звуков, запахов и/или тактильной стимуляции. Занятия могут быть ежедневными и продолжаться в среднем 30 мин [43]. Объем сенсорных воздействий может быть значительным, что требует существенных материальных и временных ресурсов. В крупном анализе эффективности мультисенсорных воздействий продемонстрированы доказательства их краткосрочного позитивного влияния на тревогу, ажитацию и апатию [43]. Систематический обзор 160 исследований, включавших пациентов с адинамией при деменции, у которых использовали мультисенсорное воздействие, показал возможность быстрого, но непродолжительного уменьшения возбуждения до легкой или умеренной степени [39]. В других случаях при сильной ажитации также отмечено быстрое улучшение, но продолжавшееся до 6 мес [39].

Терапия ярким светом предназначена для синхронизации циркадных ритмов [37]. Используются следующие методики: световые коробки, козырьки, естественный свет, различные концентрации световых лучей или волн определенной длины. Доказательная база светотерапии умеренная, результаты ее неоднозначны. По одним данным, не получено доказательств пользы световой терапии (30–60 мин ежедневного воздействия яркого света) для уменьшения возбу-

ждения [39], по другим — обнаружено ее положительное влияние на ажитацию и сон [44], при депрессии результаты были противоречивые.

Психосоциальные практики. Это стратегии, направленные на создание адекватного взаимодействия больного с окружающей средой, благоприятной атмосферы для уменьшения НПН [15, 45]. Наиболее известные методы включают в себя валидационную, реминисцентную, музыкальную терапию, использование домашних животных.

Валидационная терапия — смягчение негативных и усиление позитивных чувств больного с помощью методов коммуникации (слов, не вызывающих угрозы, нежного голоса, зрительного контакта, атмосферы понимания и др.). Доказательная база эффективности валидационной терапии невелика. Однако, учитывая простоту и доступность метода, его использование оценивается скорее позитивно.

Реминисцентная терапия основана на воссоздании воспоминаний о жизненных событиях, просмотривании фотографий, прослушивании знакомой музыки, беседах с целью получения удовольствия и когнитивной стимуляции [44]. Реминисцентная терапия тестировалась в 30–60-минутных сеансах 1–2 раза в неделю в течение 3–8 нед [45]. Данные о ее эффективности в отношении улучшения настроения, уменьшения депрессии, ажитации неоднозначны — от сильных доказательств [45, 46] до умеренных.

Музыкальная терапия применяется для облегчения НПН при деменции. В ее основе — стимуляция музыкальной памяти (и улучшение на этом фоне других видов памяти), общей активизации, а также уменьшение уровня стресса и изоляции [46]. Проводятся как индивидуальные, так и групповые занятия. По данным метаанализа, музыкальная терапия оптимальна для снижения разрушительного поведения, тревоги и депрессии при индивидуальных занятиях раз в неделю и групповых занятиях несколько раз в неделю [47]. Отмечена ее большая эффективность при интерактивном сопровождении в виде хлопанья, пения, сопровождающих движений. Установлено значительное уменьшение многих психических симптомов (параноидальные и бредовые идеи, повышенная активность, агрессивность, аффективные нарушения, тревога и фобии) при регулярной интерактивной музыкальной терапии [48].

Терапия деменции с помощью домашних животных — чаще всего используют собак, реже кошек, частота сеансов может быть различной, их длительность — от 30 до 90 мин. В небольших исследованиях под влиянием такой терапии уменьшались ажитация и разрушительное поведение, пассивность, увеличивалось социальное и вербальное взаимодействие [38].

Структурированный уход. Протоколы структурированного лечения включают ряд приемов, которые позволяют обеспечивать нормальную жизнедеятельность пациента. К таким приемам относится и поддержание гигиены, столь важное условие улучшения качества жизни пациента. Адаптированное к потребностям больного выполнение ряда гигиенических мероприятий (купание, чистка зубов) способствует смягчению негативных чувств (страха, боли, переживаний и пр.). Поэтому использование методик, включающих особые стратегии общения и технические навыки выполнения процедур, дает положительные результаты в виде уменьшения ажитации, агрессивности, раздражительности и тревоги, а также физического дискомфорта [40].

Заключение

В большинстве исследований показано, что нефармакологическая терапия безопасна и преимущественно эффективна. Она продемонстрировала положительную тенденцию к уменьшению возбуждения у пациента без каких-либо побочных эффектов. Не подтвержден приоритет того или иного метода в отношении ажитации или других НПР. По некоторым данным, музыкальная терапия является единственным эффективным нефармакологическим сенсорным вмешательством, которое уменьшает ажитацию [49]. Сообщается об эффективности таких методов регуляции НПР, как обучение персонала навыкам общения с больными, психологическая работа с семейными опекунами [49]. Не установлено положительного влияния на поведенческие и психологические симптомы у пациентов с деменцией таких методов, как физические упражнения и терапия с использованием домашних животных [49]. Однако имеются и противоположные мнения.

Таким образом, эффективность нефармакологических методов оценивается различно, что связано с их индивидуальным восприятием каждым пациентом, тяжестью заболевания, методикой и др. Доступность и выбор этих методов зависят от временных, финансовых затрат, трудоемкости и т. д. В целом нефармакологические методы лечения НПН позволяют создать благоприятные для больного условия, наладить с ним контакт, поддерживать у него чувство собственного достоинства и препятствовать утрате индивидуальности [32].

Нефармакологические методы могут дополнять медикаментозную терапию (акатинол мемантин, ИХЭ), служить альтернативой антипсихотикам. В случаях же далеко зашедшего процесса и бесперспективности применения препаратов патогенетического спектра нефармакологические методы остаются единственной возможностью для улучшения качества жизни больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsi: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.].
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.].
3. De la Torre J. The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(1):35-52. doi: 10.3233/JAD-180004.
4. Weinstein J. A new direction for Alzheimer's research. *Neural Regen Res.* 2018 Feb; 13(2):190-193. doi: 10.4103/1673-5374.226381.
5. Парфенов ВА, Кабаева АР. Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера. Медицинский совет. 2018;(1):6-12. [Parfenov VA, Kabaeva AR. Management of patients with Alzheimer's disease. *Meditsinskii sovet.* 2018; (1):6-12. (In Russ.)].
6. Kales H, Gitlin L, Lyketsos C. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA.* 2012 Nov 21;308(19): 2020-9. doi: 10.1001/jama.2012.36918.
7. Ijaopo E. Dementia-related agitation: a review of non-pharmacological interventions and analysis of risks and benefits of pharmacotherapy. *Transl Psychiatry.* 2017 Oct 31; 7(10):e1250. doi: 10.1038/tp.2017.199.
8. Lyketsos C, Carrillo M, Ryan J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 Sep;7(5):532-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2410.
9. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(1):11-30. doi: 10.3233/JAD-2009-1120.
10. Менделевич ЕГ. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):65-70. [Mendelevich EG. Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(2):65-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-65-70
11. Benoit M, Staccini P, Brocker P, et al. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL FR study. *Rev Med Interne.* 2003 Oct;24 Suppl 3: 319s-324s.
12. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska E. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Front Neurol.* 2012 May 7;3:73. doi: 10.3389/fneur.2012.00073. eCollection 2012.
13. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al; Cache County Investigators. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 Feb;23(2):170-7.
14. Acharya D, Harper D, Achtyes E, et al. Safety and utility of acute electroconvulsive therapy for agitation and aggression in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Mar;30(3): 265-73. doi: 10.1002/gps.4137. Epub 2014 May 16.
15. Cohen-Mansfield J, Marx M, Dakheel-Ali M, et al. Can agitated behavior of nursing home residents with dementia be prevented with the use of standardized stimuli? *J Am Geriatr Soc.* 2010 Aug;58(8):1459-64. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02951.x. Epub 2010 Jun 23.
16. Masopust J, Protopopova D, Valis M, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 May 9;14:1211-1220. doi: 10.2147/NDT.S163842. eCollection 2018.
17. Spector A, Orrell M, Goyder J. A systematic review of staff training interventions to reduce the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ageing Res Rev.* 2013 Jan;12(1): 354-64. doi: 10.1016/j.arr.2012.06.005. Epub 2012 Jul 20.
18. Algate D, Beck C, Kolanowski A, et al. Need-driven dementia-compromised behavior: An alternative view of disruptive behavior. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias.* 1996 Jan;11(6):10-9. doi: 10.1177/153331759601100603
19. Cohen-Mansfield J, Dakheel-Ali M, Marx M, et al. Which unmet needs contribute to behavior problems in persons with advanced dementia? *Psychiatry Res.* 2015 Jul 30;228(1): 59-64. doi: 10.1016/j.psychres.2015.03.043. Epub 2015 Apr 14.
20. Hall, G, Buckwalter K. Progressively lowered stress threshold: A conceptual model for care of adults with Alzheimer's disease. *Arch Psychiatr Nurs.* 1987 Dec;1(6):399-406.
21. Walker V, Davies N, Kehoe P, et al. What is the impact of regulatory guidance and expiry of drug patents on dementia drug prescriptions in England? A trend analysis in the Clinical Practice Research Datalink. *Alzheimers Res Ther.* 2018 May 29;10(1):51. doi: 10.1186/s13195-018-0379-6.
22. Гаврилова СИ. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):10-8. [Gavrilova SI. Memantine in the treatment of Alzheimer's disease: 20 years of clinical use. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(6):10-8. (In Russ.)].
23. Tanqueiro S, Ramalho R, Rodrigues M, et al. Inhibition of NMDA Receptors Prevents the Loss of BDNF Function Induced by Amyloid β . *Front Pharmacol.* 2018 Apr 11;9:237. doi: 10.3389/fphar.2018.00237. eCollection 2018.
24. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003154.
25. Tsoi K, Chan J. Monotherapy Is Good

- Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 May 1. doi: 10.1002/cpt.1104. [Epub ahead of print].
26. Chen R, Chan P, 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. eCollection 2017.
27. Taylor D, Paton C, Kapur S. Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th ed. UK: John Wiley & Sons; 2015. 760 p.
28. Staedtler A, Nunez D. Nonpharmacological therapy for the management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease: Linking evidence to practice. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2015 Apr;12(2):108-15. doi: 10.1111/wvn.12086. Epub 2015 Mar 21.
29. Sink K, Holden K, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA.* 2005 Feb 2;293(5):596-608.
30. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, et al. Progresses in treating agitation: a major clinical challenge in Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(17):2581-8. doi: 10.1517/14656566.2015.1092520. Epub 2015 Sep 21.
31. Scales K, Zimmerman S, Miller S. Evidence-Based Nonpharmacological Practices to Address Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Gerontologist.* 2018 Jan 18;58(suppl_1):S88-S102. doi: 10.1093/geront/gnx167.
32. Fazio S, Pace D, Flinner J, et al. The fundamentals of person-centered care for individuals with dementia. *Gerontologist.* 2018 Jan 18;58(suppl_1):S10-S19. doi: 10.1093/geront/gnx122.
33. Molinari V, Chiriboga D, Branch L, et al. Provision of psychopharmacological services in nursing homes. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010 Jan;65B(1):57-60. doi: 10.1093/geronb/gbp080. Epub 2009 Oct 21.
34. Cohen-Mansfield J, Juravel-Jaffe A, Cohen A, et al. Physicians' practice and familiarity with treatment for agitation associated with dementia in Israeli nursing homes. *Int Psychogeriatr.* 2013 Feb;25(2):236-44. doi: 10.1017/S104161021200172X. Epub 2012 Oct 30.
35. Austrom M, Boustani M, LaMantia M. Ongoing Medical Management to Maximize Health and Well-being for Persons Living With Dementia. (Practice Recommendations for Medical Management). *Gerontologist.* 2018 Jan 18;58(suppl_1):S48-S57. doi: 10.1093/geront/gnx147.
36. Millan-Calenti J, Lorenzo-Lopez L, Alonso-Bua B, et al. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. *Clin Interv Aging.* 2016 Feb 22;11:175-84. doi: 10.2147/CIA.S69484. eCollection 2016.
37. Behrman S, Choularas L, Ebmeier K. Considering the senses in the diagnosis and management of dementia. *Maturitas.* 2014 Apr;77(4):305-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.01.003. Epub 2014 Jan 18.
38. Strom B, Ytrehus S, Grov E. Sensory stimulation for persons with dementia: A review of the literature. *J Clin Nurs.* 2016 Jul;25(13-14):1805-34. doi: 10.1111/jocn.13169. Epub 2016 Mar 31.
39. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2014 Dec;205(6):436-42. doi: 10.1192/bjp.bp.113.141119.
40. O'Connor D, Eppingstall B, Taffe J, et al. A randomized, controlled cross-over trial of dermally-applied lavender (*Lavandula angustifolia*) oil as a treatment of agitated behaviour in dementia. *BMC Complement Altern Med.* 2013 Nov 13;13:315. doi: 10.1186/1472-6882-13-315.
41. Hansen N, Jorgensen T, Ortenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004989.
42. Randall E, Clissett P. What are the relative merits of interventions used to reduce the occurrences of disruptive vocalisation in persons with dementia? A systematic review. *Int J Older People Nurs.* 2016 Mar;11(1):4-17. doi: 10.1111/opn.12083. Epub 2015 Jun 29.
43. Sanchez A, Millan-Calenti J, Lorenzo-Lopez L, et al. Multisensory stimulation for people with dementia: A review of the literature. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2013 Feb;28(1):7-14. doi: 10.1177/1533317512466693. Epub 2012 Dec 7.
44. Cabrera E, Sutcliffe C, Verbeek H, et al; RightTimePlaceCare Consortium. Nonpharmacological interventions as a best practice strategy in people with dementia living in nursing homes: A systematic review. *European Geriatric Medicine.* 2015;(6):134-50.
45. Testad I, Corbett A, Aarsland D, et al. The value of personalized psychosocial interventions to address behavioral and psychological symptoms in people with dementia living in care home settings: A systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2014 Jul;26(7):1083-98. doi: 10.1017/S1041610214000131. Epub 2014 Feb 24.
46. Cammisuli D, Danti S, Bosinelli F, et al. Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years. *European Geriatric Medicine.* 2016;(7):57-64.
47. Chang Y, Chu H, Yang C. The efficacy of music therapy for people with dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs.* 2015 Dec;24(23-24):3425-40. doi: 10.1111/jocn.12976. Epub 2015 Aug 24.
48. Sakamoto M, Ando H, Tsutou A. Comparing the effects of different individualized music interventions for elderly individuals with severe dementia. *Int Psychogeriatr.* 2013 May;25(5):775-84. doi: 10.1017/S1041610212002256. Epub 2013 Jan 8.
49. Abraha I, Rimland J, Trotta F, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR- OnTop series. *BMJ Open.* 2017 Mar 16;7(3):e012759. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012759.

Поступила 30.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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