

ЛЕЧЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

И.В. Колыхалов

Отдел гериатрической психиатрии,
отделение болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств
ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, Москва

Изучение клинической эффективности холинергической терапии (на моделях ривастигмина и ипидакрина) для лечения психотических и поведенческих расстройств у больных с различной тяжестью болезни Альцгеймера (БА) было проведено в 3 невыборочных группах больных (61 чел.). Пациенты 1-й группы получали антипсихотическую терапию и ривастигмин, 2-й — антипсихотическую терапию и ипидакрин, 3-й — только антипсихотическую терапию. В процессе терапии во всех группах отмечается положительная динамика психотических и поведенческих симптомов по шкале Neuropsychiatric Inventory (NPI). Присоединение ингибиторов холинэстеразы (ХЭ), особенно ривастигмина, к стандартной методике лечения больных БА с психотическими расстройствами с помощью антипсихотической терапии оказывает более благоприятное влияние на динамику поведенческих и психотических симптомов деменции. При сочетании антипсихотической терапии с ингибиторами ХЭ одновременно с коррекцией поведения улучшаются когнитивные функции больных БА. Применение только антипсихотической терапии, напротив, негативно влияет на когнитивные функции больных с БА и приводит тем самым к прогрессированию деменции, а также в меньшей степени (по сравнению с сочетанной терапией) редуцирует у этих больных поведенческие и психотические симптомы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, поведенческие и психопатологические симптомы деменции, некогнитивные симптомы, холинергическая терапия.

Более 24 млн человек во всем мире страдают деменциями в позднем возрасте, и количество таких пациентов каждые 20 лет удваивается и к 2040 г. достигнет 81 млн человек [8]. Болезнь Альцгеймера (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых заболеваний позднего возраста. Хотя это заболевание известно уже более 100 лет, реальные шаги в изучении его нейробиологических основ и поиске методов терапии стали активно предприниматься в мире только в последней четверти прошлого века. Сегодня в экономически развитых странах исследования в области БА стали одним из приоритетных направлений в развитии медицинской науки и здравоохранения.

Помимо когнитивных нарушений, у больных деменцией отмечаются различные поведенческие и психопатологические симптомы, которые оказывают значительное влияние не только на качество жизни самих пациентов, но и на лиц, ухаживающих за ними. Поведенческие и психотические симптомы развиваются у 61 % амбулаторных больных с деменцией [16] и более чем у 80 % пациентов с деменцией, проходящих лечение в стационарах [25].

Психопатологические нарушения при деменции представлены бредовыми расстройствами и галлюцинациями, иллюзиями, депрессией и тревогой, в то время как поведенческие симптомы включают в себя психомоторное возбуждение (беспокойство, гиперактивность, крики, нарушения сна и т. д.), физическую и вербальную агрессию [13]. Распространенность бредовых расстройств у больных БА колеблется в диапазоне от 9 до 63 % при среднем значении 36 %. Оценки распространенности галлюцинаторных расстройств варьируют от 4 до 41 % при среднем значении 18 % [19]. Ажитация наблюдается у 20–80 % пациентов с деменцией [20, 27], физическая агрессия — у 11–46 % амбулаторных пациентов с деменцией и у 31–42 % стационаризованных больных [3]. Психотические симптомы, возбуждение и агрессия являются симптомами, которые наиболее часто приводят к попаданию пациентов с деменцией в психиатрические стационары.

Психотические и поведенческие симптомы связаны с удлинением периода госпитализации пациентов с деменцией [21]. Ожидается, что государственные расходы на пациентов с деменцией в ближайшие 10 лет утроятся [15], причем 30 % расходов будут связаны непосредственно с лечением психотических и поведенческих симптомов у пациентов с деменцией [22]. Таким образом, мероприятия, направленные на лечение психотических и поведенческих симптомов, могут иметь огромное влияние как непосредственно на пациентов и тех, кто ухаживает за ними, так и на общество в целом. Хотя существуют различные классы препаратов для лечения психотических и поведенческих симптомов, таких как нейролептики, противосудорожные препараты, антидепрессанты, транквилизаторы, ингибиторы холинэстеразы и модуляторы N-метил-D-аспартат-рецепторов, до сих пор отсутствуют четкие

стандарты по их использованию, и назначение этих средств часто основывается на местных приверженностях фармакотерапии.

Нейролептики являются одними из наиболее изученных и наиболее часто используемых препаратов для лечения поведенческих нарушений при деменции, несмотря на свою относительно скромную эффективность и наличие побочных эффектов [23]. Использование антипсихотических препаратов у пожилых людей с психическими нарушениями, проживающих дома, колеблется от 3 до 12 % [2]. Исследования, проведенные в разных странах среди госпитализированных пожилых пациентов с деменцией, показали, что частота их применения колеблется от 15 до 42 % [12].

Атипичные антипсихотические препараты имеют значительное преимущество по сравнению с традиционными (типичными) нейролептиками, поскольку в низких, но клинически эффективных для пожилых больных дозах они практически не вызывают экстрапирамидных побочных явлений. Атипичные антипсихотики воздействуют на более широкий спектр психопатологических расстройств, включая аффективные нарушения, возбуждение, враждебность и собственно психотическую симптоматику, развивающуюся при различных формах деменции.

В июне 2008 г. FDA опубликовала запрещение на использование атипичных антипсихотиков для лечения поведенческих нарушений у пациентов с деменцией в связи с риском смертности от этих препаратов у пожилых пациентов с деменцией. Основанием послужила информация о смертности больных в связи с применением отдельных антипсихотических препаратов у пациентов с деменцией, хотя она была крайне ограниченной. В плацебо-контролируемых исследованиях было установлено, что рисперидон и оланзапин повышают риск смертности от цереброваскулярной патологии у пожилых пациентов с деменцией (средний возраст 85 лет). Однако проведенные в последние годы исследования показали, что при применении традиционных нейролептиков риск смерти у пожилых пациентов с деменцией также достаточно высок. Так, по данным Н.М. Kales и соавт. [14], при оценке антипсихотической терапии более чем у 33 тыс. пациентов с деменцией риск смерти при приеме галоперидола оказался в 1,5 раза выше, чем у других психотропных препаратов (рисперидон, оланзапин, вальпроевая кислота и кветиапин). При этом наименьший риск смерти был выявлен у пациентов, принимавших кветиапин, поэтому поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения поведенческих и психопатологических симптомов деменции активно ведется в настоящее время.

Биологические механизмы, связывающие когнитивные и поведенческие нарушения у больных с деменцией, до сих пор остаются предметом обсуждения. Предполагается, что холинергический дефицит, помимо когнитивного снижения, влияет и на развитие поведенческих и психопатологических

симптомов у больных БА. По данным J.L. Cummings [4], поведенческие симптомы чаще встречаются у больных БА с более серьезным холинергическим дефицитом. При БА психопатологические симптомы могут возникать при приеме антихолинергических препаратов. Так, например, снижение когнитивных функций и бредовые расстройства развиваются при приеме атропина [5]. Т. Sunderland и соавт. [26] отметили, что при внутривенном введении антихолинергического препарата скополамина больные БА становились возбужденными, тогда как альтернативное использование холинергических препаратов снимало это возбуждение. D.G. Gorman. и соавт. [10] в простом слепом перекрестном исследовании сравнили влияние физостигмина и галоперидола на поведенческие симптомы у больных БА и выявили, что оба препарата достоверно уменьшали симптомы возбуждения у больных.

Таким образом, многие исследователи связывают появление поведенческих и психопатологических симптомов при деменции с недостаточностью холинергической системы.

В последнее время появились исследования о влиянии ингибиторов АХЭ и других холинергических агентов на поведенческие расстройства при болезни Альцгеймера. Известно, что первое поколение этих препаратов (физостигмин, такрин) и препараты нового поколения, такие как донепезил, ривастигмин, галантамин, несомненно улучшают когнитивные функции у таких больных. Однако, по мнению J.L. Cummings и D.L. Kaufer [6], холинергическая терапия может обладать и психотропной активностью, что объясняется воздействием на паралимбические структуры лобных и височных долей мозга. Установлено, что ингибиторы АХЭ, так же как и ксаномелин — агонист холинергических мускариновых рецепторов, уменьшают поведенческие расстройства при болезни Альцгеймера, в том числе апатию, агитацию, а частично и психотические симптомы [6].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что применение у пациентов с БА холинергической терапии не только улучшает когнитивные функции, но и позитивно влияет на выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции.

В отделении болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБУ «НЦПЗ» РАМП было проведено сравнительное изучение клинической эффективности холинергической терапии (на моделях ривастигмина и ипидакрина) для лечения психотических и поведенческих расстройств у больных с болезнью Альцгеймера.

Целью настоящего исследования была оценка влияния терапии ингибиторами ХЭ на поведенческие и психопатологические расстройства при БА в сравнении с антипсихотической терапией.

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовалась

медиана (Me) и верхний (Q_1) и нижний квартили (Q_3) (интерквартильный размах). Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев — U-критерия Манна-Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони: нулевые гипотезы отклонялись при достигнутом уровне значимости $p < 0,0167$.

БОЛЬНЫЕ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование выполнялось как простое, открытое в трех невыборочных группах больных БА (61 чел.) с различными стадиями заболевания. Все пациенты имели поведенческие или психотические расстройства, в связи с чем они находились на стационарном лечении в женском геронтопсихиатрическом отделении ПКБ № 15 г. Москвы. Пациенты 1-й группы получали ривастигмин в сочетании с антипсихотической терапией, 2-й — ипидакрин в сочетании с антипсихотической терапией, 3-й (контрольной) группы — только антипсихотическую терапию. Распределение больных по группам в зависимости от тяжести деменции и результатов выполнения психометрических тестов представлено в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследованных групп больных			
Показатель	Группы		
	Ривастигмин	Ипидакрин	Антипсихотическая терапия
Число больных	20	21	20
Средний возраст, лет Me [Q_1 ; Q_3]	80,0 [77; 83]	80,0 [77; 83]	79,0 [74,5; 81]
Стадия деменции			
Мягкая	7	7	7
Умеренная	7	7	7
Тяжелая	6	7	6
MMSE Me [Q_1 ; Q_3]	14,0 [8; 20]	14,0 [9; 20]	14,5 [10,5; 20,5]

Не было установлено достоверных различий между исследуемыми группами ни по возрасту, ни по тяжести когнитивных нарушений, ни по выраженности психотических и поведенческих расстройств. Все пациенты, участвующие в исследовании, оценивались на протяжении 6 месяцев (до начала терапии, через 1 месяц и через 6 месяцев). Для оценки когнитивных нарушений использовалась шкала

ADAS-cog, а оценка поведенческих и психотических расстройств проводилась по шкале Neuropsychiatric Inventory (NPI). Пациенты 1-й группы получали патогенетическую терапию ривастигмином в дозе 6 мг/сут, пациенты 2-й группы — ипидакрином в дозе 60 мг/сут, а пациентам 3-й группы никакой патогенетической терапии не назначалось. Так как в исследуемой когорте у всех пациентов были достаточно выражены поведенческие и психотические расстройства, большинство больных получали и антипсихотическую терапию. Так, в 1-й и 2-й группах соответственно 2 и 3 пациента не получали никакой дополнительной терапии, кроме холинергической. Остальные пациенты принимали атипичные антипсихотики и нейролептики. В 1-й группе 7 человек получали атипичные антипсихотики (кветиапин и рисперидон) и 11 пациентов принимали типичные нейролептики (тиаприд, тиоридазин, галоперидол, промазин и хлорпротиксен). Во 2-й группе атипичные антипсихотики принимали 4 пациента (кветиапин и оланзапин) и 14 больных получали традиционные нейролептики (тиаприд, галоперидол, хлорпротиксен, тиоридазин и зуклопентиксол). В 3-й (контрольной) группе все больные получали антипсихотическую терапию: 7 — атипичные антипсихотики (кветиапин и рисперидон) и 13 — нейролептики (тиаприд, галоперидол, промазин и хлорпротиксен).

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала терапии поведенческие нарушения, оцениваемые по шкале NPI, во всех группах были очень выражены. В 1-й группе больных наиболее часто наблюдалось аберрантное моторное поведение и раздражительность (80 % случаев), агрессия и тревога проявлялись у 65 % больных, бредовые расстройства и расторможенность — у 55 %, депрессивные расстройства и апатия — у 35 % и галлюцинации — у 30 % больных (рис. 1). Во 2-й группе бредовые расстройства и агрессия выявлялись у 52,4 % больных, галлюцинации — у 9,53 %, из поведенческих нарушений чаще всего отмечалась тревога (76,2 %), аберрантное моторное поведение (66,7 %) и раздражительность (61,9 %), депрессивные расстройства и расторможенность отмечались у 42,9 %, а апатия — у 28,6 % больных. В 3-й группе наиболее часто встречалась тревога (85 %), аберрантное моторное поведение (80 %), расторможенность (80 %) и раздражительность (65 %), депрессивная симптоматика была у 55 %, апатия у 30 % больных. Меньше чем у половины больных (по 45 %) отмечались бредовые расстройства и агрессия, и у четверти пациентов наблюдались галлюцинации (25 %). Таким образом, психотические расстройства и агрессия в поведении чаще наблюдались в группах, получавших патогенетическую терапию, тревожно-депрессивный спектр поведенческих расстройств — в контрольной группе.

Рис. 1. Частота поведенческих и психотических нарушений (в %) в различных группах больных БА до начала исследования

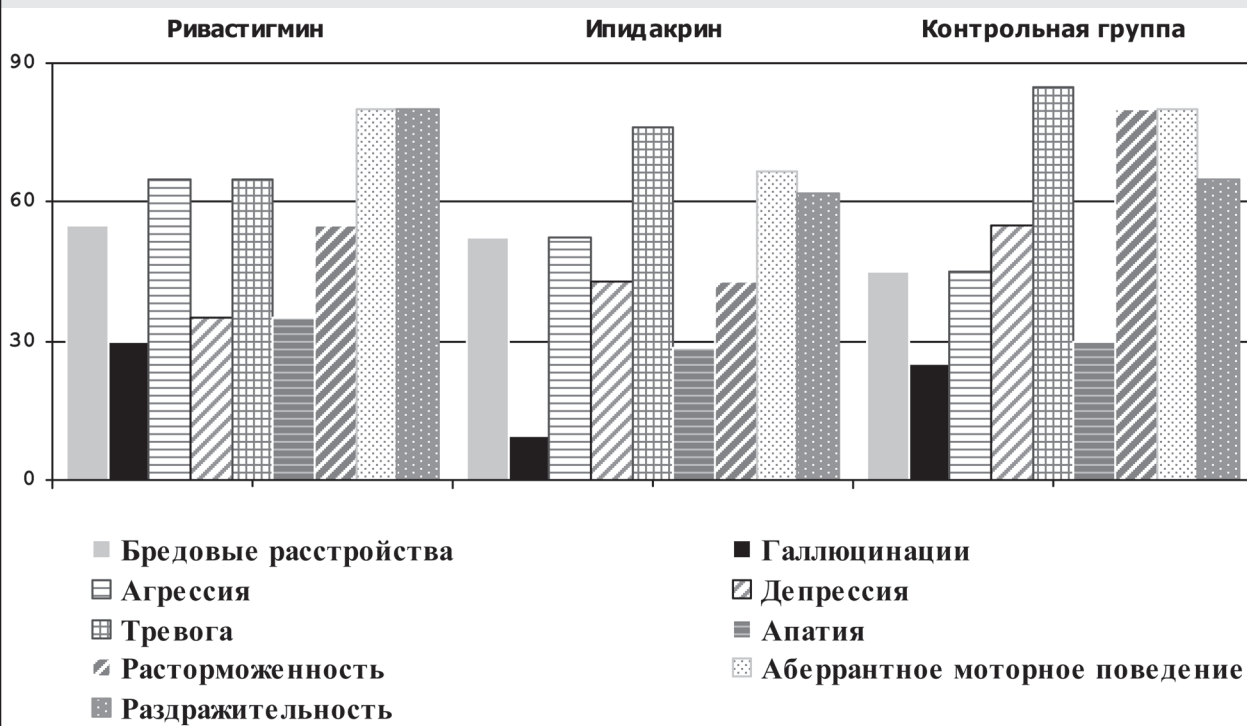
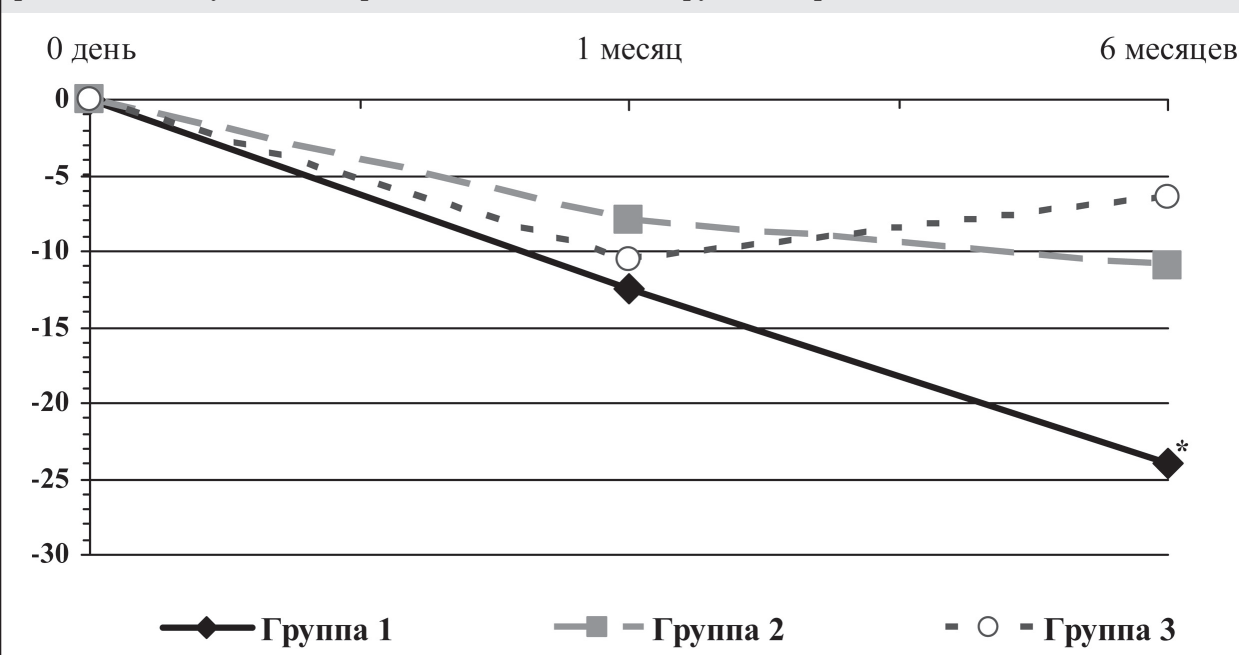


Рис. 2. Редукция поведенческих и психотических расстройств по шкале NPI (разность суммарных показателей) в исследуемых группах [*различия значимы между 1-й и 3-й группами ($p = 0,00202$); различия между 1-й и 2-й ($p = 0,12995$) и 2-й и 3-й группами ($p = 0,028288$) незначимы]



В процессе терапии во всех группах отмечалась значимая положительная динамика психотических и поведенческих симптомов по шкале NPI (табл. 2, рис. 2). При этом в группах больных, лечившихся ривастигмином и ипидакрином, выявлены значимые различия в динамике поведенческих и психотических расстройств по сравнению с группой, не получавшей терапию ингибиторами ХЭ на момент завершения исследования. Значимых различий по

данным показателям между 1-й и 2-й группой выявлено не было.

Анализ отдельных групп симптомов, оценивавшихся по шкале NPI, показал, что в 1-й группе больных редукция как психотических симптомов, так и поведенческих нарушений составила около 90 % (рис. 3). Во 2-й группе положительная динамика в отношении большинства симптомов колебалась от 70 до 80 %, исключение составили

Таблица 2. Сравнительная динамика психометрических показателей (шкалы NPI и ADAS-cog) в процессе терапии в трех группах больных, получавших различные виды терапии

Шкалы	Группы								
	Ривастигмин			Ипидакрин			Антипсихотическая терапия		
	0 день	1 мес.	6 мес.	0 день	1 мес.	6 мес.	0 день	1 мес.	6 мес.
NPI Me [Q1; Q3]	26,0 [13; 36,5]	6,5 [4; 9] p = 0,00002	1,0 [1; 3] p = 0,00002	15,0 [12; 29]	8,0 [3; 17] p = 0,00014	5,0 [2; 6] p = 0,00080	25,0 [16,5; 33]	13,5 [8,5; 18,5] p = 0,00015	14,0 [11; 21,5] p = 0,00455
ADAS-cog Me [Q1; Q3]	42,5 [35; 51,5]	38,0 [30; 48] p = 0,00040	36,5 [26,5; 44] p = 0,00002	44,0 [39; 49]	44,0 [37; 46] p = 0,19043	40,0 [36; 44] p = 0,00882	40,5 [32; 52]	39,5 [32; 52,5] p = 1,00000	47,5 [38; 54,5] p = 0,00004

Примечание: величина p оценивалась по сравнению с 0 днем.

только апатические расстройства, на которые терапия ипидакрином никакого влияния не оказала.

В 3-й группе пациентов, не получавших холинергической терапии, редукция психотических расстройств, депрессивных симптомов и агрессивного поведения была в пределах 60–70 %, другие поведенческие расстройства, такие как тревога, аберрантное моторное поведение, расторможенность, редуцировались менее чем на 50 %. Кроме того, не отмечалось положительной динамики в отношении симптомов раздражительности, а апатическая симптоматика к моменту окончания исследования заметно возросла (на 104 %) по сравнению с оценками к началу терапии (рис. 3).

Следует отметить, что в процессе терапии, по мере улучшения состояния у части пациентов снижались дозы антипсихотиков, а некоторые пациенты совершенно прекратили прием этих лекарств. Так, в 1-й и 2-й группах доза антипсихотиков была снижена у 6 пациентов после месяца терапии, а в 3-й группе — только у 2 больных. К моменту окончания исследования прекратили прием антипсихотиков в 1-й и 3-й группах по 3 больных, а во 2-й — 2 пациента.

Необходимо особо подчеркнуть, что при применении холинергической терапии не было отмечено ухудшения когнитивного функционирования больных (по шкале ADAS-cog) ни в 1-й, ни во 2-й группах. Наоборот, по мере редукции психотических и поведенческих симптомов показатели

Рис. 3. Редукция психотических и поведенческих нарушений по шкале NPI (в % по сравнению с исходной оценкой) в исследуемых группах

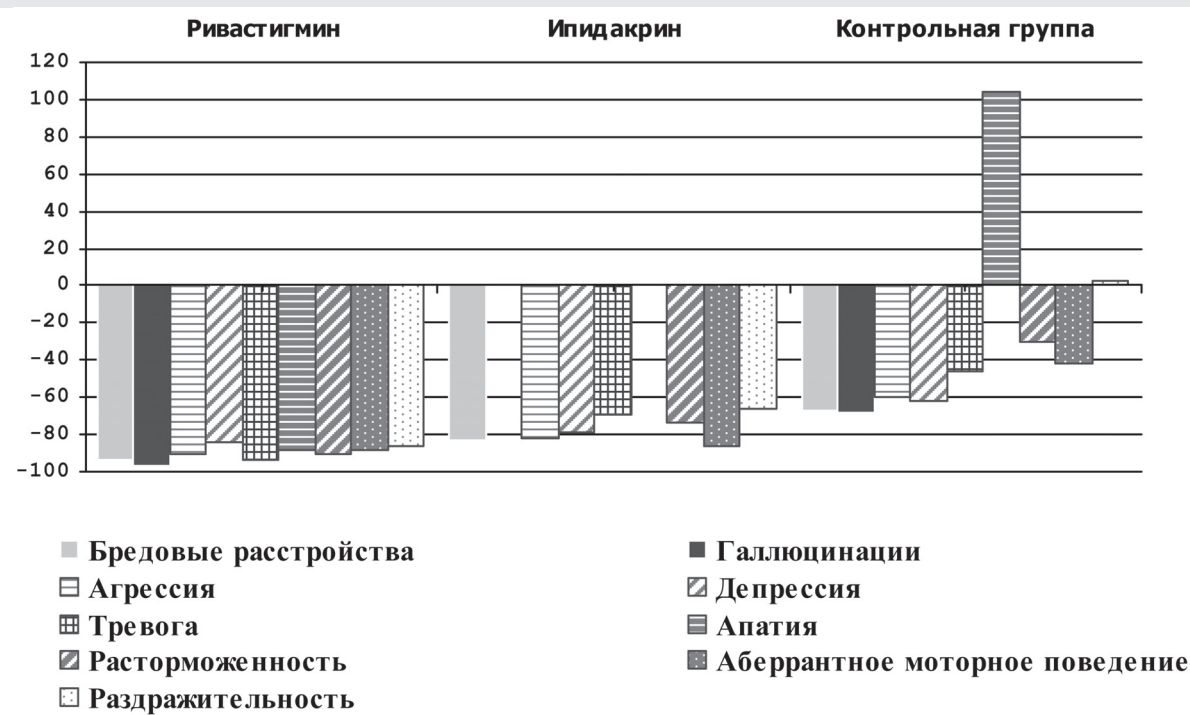
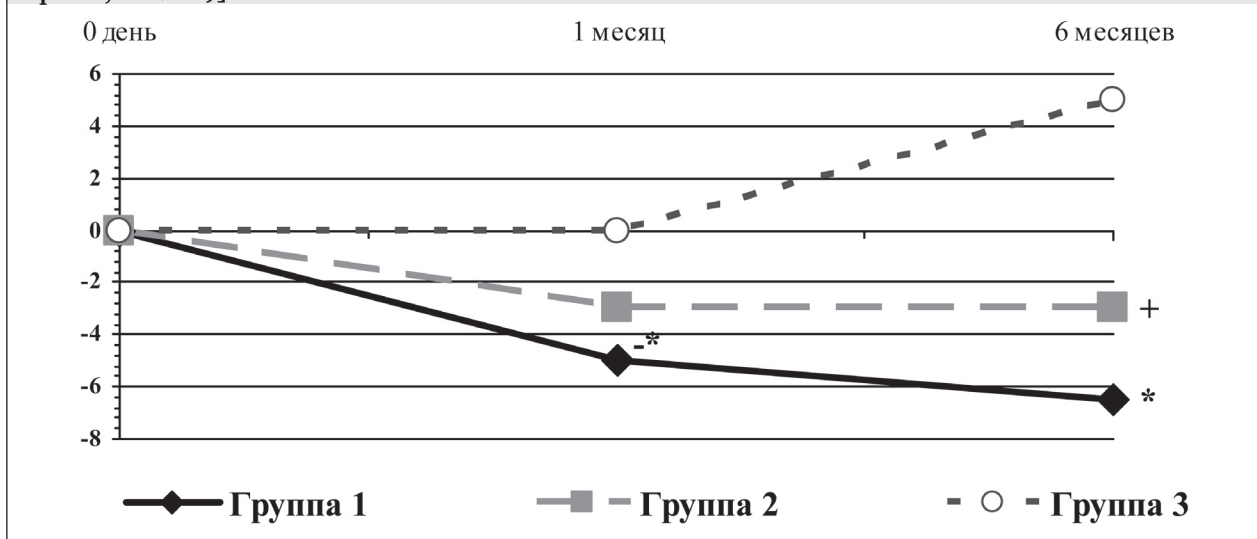


Рис. 4. Динамика выраженности когнитивных нарушений по шкале ADAS-cog (разность суммарных показателей финальной и начальной оценки) в исследуемых группах [*различия значимы между 1-й и 3-й группами ($p = 0,00018$ и $p = 0,000013$); +различия значимы между 2-й и 3-й группами ($p = 0,097237$ и $p = 0,000008$); различия между 1-й и 2-й группами незначимы ($p = 0,185593$ и $p = 0,034922$)]



нарушения когнитивного функционирования значительно уменьшались (табл. 2, рис. 4). В отличие от пациентов 1-й и 2-й групп у больных 3-й группы показатели когнитивного функционирования значительно ухудшились. Следует отметить, что нарушения когнитивного функционирования на терапии, включавшей ривастигмин, уменьшились в большей мере, нежели у больных, лечившихся ипидакрином (соответственно на 6,9 и 4,1 балла), однако эти различия не достигли уровня достоверности. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании пациенты получали ривастигмин в дозах, не превышавших 6 мг/сут. И по-видимому, часть из них не достигла более высоких максимально переносимых терапевтических доз (т. е. 9 и 12 мг/сут), которые могли бы дать более высокий эффект в отношении когнитивных функций.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании было показано, что применение у больных БА заместительной терапии достоверно уменьшает выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции и существенно уменьшает необходимость использования психотропных средств для коррекции этих состояний, а в ряде случаев позволяет полностью отказаться от приема психотропных средств. Следует отметить, что в группах получавших терапию ингибиторами ХЭ редукция психотической и поведенческой симптоматики составила от 70 до 90 %, тогда как у пациентов, пролеченных только антипсихотиками, она была в пределах 50–70 %.

Результаты нашего исследования хорошо согласуются с данными других исследований, посвя-

щенных изучению ингибиторов ХЭ (донепезила и ривастигмина) при БА, в которых отмечалось значимое или численное уменьшение поведенческих симптомов [7, 9, 18]. В восьми исследованиях донепезила отмечены изменения суммарных баллов по шкале NPI на протяжении от 3–12-месячного периода, и они составили от 4,6 до 3,6 балла, но только в двух исследованиях были получены статистически значимые различия по сравнению с плацебо [18]. Также следует отметить, что исходные оценки по шкале NPI в этих исследованиях были достаточно высоки: от 15 до 24 баллов, то есть тяжесть поведенческих и психопатологических расстройств была выраженной.

Объединенный анализ трех исследований галантамина, проведенный N. Hermann и соавт. [11], показал небольшое, но существенное преимущество галантамина по сравнению с плацебо по шкале NPI. Кроме того, авторы выделили четыре типа симптомов и предположили, что галлюцинации, тревога, апатия, и аберрантное моторное поведение могут быть респондерами определенной группы поведенческих симптомов, обусловленных холинергическим дефицитом.

В открытом исследовании 86 пациентов с БА M.S. Mega и соавт. [17] сделали выводы, что пациенты с более серьезными поведенческими расстройствами более вероятно дадут положительный ответ на терапию донепезилом.

Подобные данные получены и в проведенном нами исследовании. Так, пациенты, получавшие ривастигмин, имели изначально более выраженные поведенческие и психотические расстройства, оцениваемые по шкале NPI, по сравнению с пациентами, получавшими ипидакрин (медиана суммарной оценки 26 и 15 баллов), соответственно редукция

поведенческих и психотических расстройств была выше в группе пациентов, лечившихся ривастигмином (92 %), по сравнению с ипидакрином (73 %).

Особо следует отметить влияние ингибиторов ХЭ на апатию, так как наличие апатии является крайне неблагоприятным для дальнейшего течения заболевания. В проведенном нами исследовании заметное влияние на апатические расстройства было выявлено только в группе принимавших ривастигмин (симптомы апатии уменьшились на 88 %), а в других группах не было отмечено положительной динамики, наоборот, в контрольной группе принимавших только антипсихотическую терапию апатические расстройства значимо возросли (на 104 %). Похожие результаты были получены в двух рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, где ингибитор АХЭ донепезил оказался способным значительно задерживать развитие апатии у больных с мягкой и умеренной БА [28].

Применение у больных с БА холинергической терапии не только позитивно влияет на выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции, но и существенно сокращает использование психотропных средств для коррекции этих состояний.

По данным J.R. Shua-Halm и соавт. [24], лечение ривастигмином пациентов с тяжелой стадией болезни Альцгеймера сопровождалось уменьшением поведенческих расстройств и возбуждения, что позволило в 73 % случаев отменить антипсихотические препараты, которые пациенты получали одновременно с ривастигмином.

В открытом исследовании была изучена терапевтическая эффективность галантамина у 22 пациентов с БА на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции, в частности, в отношении психотических и поведенческих симптомов [1]. Анализ терапевтической динамики различных психотических и поведенческих симптомов в группе пациентов с исходной умеренной или значительной выраженностью этих нарушений показал, что уже к окончанию 2-го месяца лечения галантамином достоверно убывает тяжесть бредовых и аффективных расстройств, агрессивности, нарушений суточного ритма сон-бодрствование, а также тревожных и фобических расстройств. Результаты лечения остались достоверно положительными по сравнению с исходной оценкой вплоть до окончания 8-недельного курса лечения. После завершения терапии галантамином лишь у 14 % больных сохранилась необходимость в приеме нейролептиков, а у 28 % пациентов — антидепрессантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, присоединение ингибиторов ХЭ, особенно ривастигмина, к стандартной методике лечения больных БА с психотическими расстройствами с помощью антипсихотической терапии оказывает более выраженное терапевтическое дей-

ствие на динамику поведенческих и психотических симптомов деменции. При сочетании антипсихотической терапии с ингибиторами АХЭ одновременно с коррекцией поведения улучшаются когнитивные функции больных БА, этот терапевтический эффект в наибольшей мере наблюдается у пациентов, получавших ривастигмин. Применение только антипсихотической терапии, напротив, негативно влияет на когнитивные функции больных с БА и тем самым приводит к прогрессированию деменции, а также в меньшей степени (по сравнению с сочетанной терапией) редуцирует поведенческие и психотические симптомы.

Литература

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера // Психиатрия. — 2005. — № 2. — С. 39–47.
2. Alanan H.M., Finne-Soveri H., Fialova D., Topinkova E., Jonsson P.V., Soerbye L.W. et al. Use of antipsychotic medications in older home-care patients. Report from nine European countries // Aging Clin Exp Res. 2008; 260–265.
3. Brodaty H., Low L.F. Aggression in the elderly // J Clin Psychiatry. 2003; 64 (Suppl 4): 36–43.
4. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds // Am J Psychiatry. 2000; 15: 74–15.
5. Cummings J.L., Beck C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 1998; 6:64–S78.
6. Cummings J.L., Kaufer D.L. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // Neurology. 1996; 47: 876–883.
7. Cummings J.L., Mackell J., Kaufer D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review // Alzheimer's Dement 2008; 4: 49–60.
8. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study // Lancet. 2005; 366; 2112–2217.
9. Gauthier S., Feldman H., Hecker J. et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // Int Psychogeriatr. 2002; 14: 389–404.
10. Gorman D.G., Read S., Cummings J.L. Cholinergic therapy of behavioral disturbances in Alzheimer's disease // Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 1993; 6: 229–234.
11. Herrmann N., Rabheru K., Wang J., Binder C. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials // Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13: 527–34.
12. Hosia-Randell H., Pitkala K. Use of psychotropic drugs in elderly nursing home residents with and without dementia in Helsinki, Finland // Drugs Aging. 2005;22:793–800.
13. Hottin P., Bonin C. Symptomes comportementaux et psychologiques de la demence. Dans: Arcand M., Hebert R. redacteurs. Precis pratique de geriatrie. 3^e ed. Acton Vale, Quebec : Edisem; Paris: Maloine. 2007, p. 341–357.

14. Kales H.M., Kim H.M., Zivin K. et al. Risk of Mortality among Individual Antipsychotic in Patients With Dementia // *Am. J Psychiatry*. 2012; 169: 71–79.
15. Katz I., De Deyn P.P., Mintzer J., Greenspan A., Zhu Y., Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22: 475–484.
16. Lyketsos C.G., Steinberg M., Tschanz J.T., Norton M.C., Steffens D.C., Breitner J.C. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging // *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 708–714.
17. Mega M.S., Materman D.M., O'Connor S., et al: The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease // *Arch. Neurol*. 1999; 56: 1388–1393.
18. Rodda J., Morgan S., Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine // *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 813–24.
19. Ropacki S.A., Jeste D.V. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003 // *Am J Psychiatry*. 2005; 162:2022–2030.
20. Ryu S.H., Katona C., Rive B., Livingston G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study // *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13:976–983.
21. Schneider L.S., Pollock V.E., Lyness S.A. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia // *J Am Geriatr Soc*. 1990; 38: 553–563.
22. Schneider L.S., Tariot P.N., Dagerman K.S., Davis S.M., Hsiao J.K., Ismail M.S. et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease // *N Engl J Med*. 2006; 355: 1525–1538.
23. Schneider L.S., Dagerman K. Insel P.S. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191–210.
24. Shua-Haim J.R., Smith J.M., Amin S. Slow dose escalation of rivastigmine and treatment of agitation in patients with Alzheimer's disease: an 8-month prospective study (poster). Presented at the International conference in Prague 28 February-1 March 2002.
25. Sink K.M., Holden K.F., Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia A review of the evidence // *JAMA*. 2005; 293: 596–608.
26. Sunderland T., Tariot P.N., Cohen R.M., et al. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer's type and age matched controls // *Arch. Gen.Psychiatry*. 1987; 44: 418–426.
27. Tiactenberg R.E., Weiner M.F., Patterson M.B., Ten L., Thai L.J. Comorbidity of psychopathological domains in community-dwelling persons with Alzheimer's disease // *J Geriatr Psychiatry Neural*. 2003;16:94–99.
28. Waldemar G., Gauthier S., Jones R. et al. Effect of donepezil on emergence of apathy in mild to moderate Alzheimer's disease // *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 150–7.

Treatment of behavioral and psychopathological disorders in patients with Alzheimer's disease

I.V. Kolykhalov

The clinical effectiveness of cholinergic therapy (on models of rivastigmine and ipidacrine) on treatment of psychotic and behavioral disturbances in patients with varying severity of Alzheimer's disease (AD) was studied on 3 unselected patient groups (61 pers.). The 1st group of patients received antipsychotic therapy and rivastigmine, the 2nd one — antipsychotic therapy and ipidacrine, the 3rd — antipsychotic medication only. In the course of treatment a significant improvement of psychotic and behavioral symptoms was observed in all groups according to the scale of Neuropsychiatric Inventory (NPI). Combination of cholinesterase inhibitors (ChE), particularly rivastigmine and antipsychotic therapy in AD patients with psychotic disorders has a considerable impact on the dynamics of behavioral and psychotic symptoms of dementia. The association of antipsychotic therapy and ChE inhibitors together with behavioral correction at the same time improved cognitive function of patients with AD. However, only antipsychotic therapy adversely affected cognitive functions in patients with AD and caused the progression of dementia. Isolated antipsychotic treatment reduced non-cognitive disorders less effectively compared to combined therapy.

Key words: Alzheimer's disease, behavioral and psychopathological symptoms of dementia, non-cognitive disorder, cholinergic therapy.