

ЛЕЧЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ВКЛАД МЕМАНТИНА

И.В. Колыхалов,

ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, отдел гериатрической психиатрии, отделение болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств

Мемантин сочетает свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов и агониста AMPA (амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат) глутаматных рецепторов. Имеющиеся данные позволяют предположить, что мемантин, в дополнение к его положительно-му воздействию на когнитивные функции и повседневное функционирование, может быть эффективным в лечении поведенческих симптомов у пациентов с умеренной и тяжелой БА. В этой статье дается обзор распространенности и терапии поведенческих расстройств при деменции и обобщаются современные знания о воздействии мемантина на поведенческие и психические расстройства у больных с БА.

Ключевые слова: мемантин, Акатинол, болезнь Альцгеймера, поведенческие и психические симптомы деменции, терапия.

Болезнь Альцгеймера (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых по своим медико-социальным последствиям заболеваний позднего возраста. Кроме когнитивных нарушений у больных БА отмечаются различные поведенческие и психопатологические симптомы. Со времени первого описания А. Альцгеймером психических симптомов у пациента с БА в 1907 г. эти симптомы признаются одними из основных клинических проявлений БА. Присутствие психотических и поведенческих симптомов у больного БА является крайне негативным и дорогостоящим как для тех, кто ухаживает за больными, да и для общества в целом. Появление поведенческих симптомов при деменции связано с эмоциональным дистрессом у ухаживающих лиц [4, 12] и является значимым предиктором в снижении функциональной активности пациентов и помещении их в психиатрические стационары [16].

Клинически значимые поведенческие и психотические расстройства наблюдаются у одной трети проживающих в обществе пациентов с деменцией [14]. Их распространенность увеличивается до почти 80 % у лиц с деменцией, находящихся в домах-интернатах [17]. Примерно у 90 % пациентов с БА на протяжении заболевания развивается по крайней мере один поведенческий симптом, а у 75 % появляется два или более поведенческих симптома [9, 26].

Весной 1996 г. Международная психогериатрическая ассоциация (IPA) созвала Согласительную конференцию по поведенческим расстройствам при деменции. Согласительная группа подготовила заявление об определении поведенческих нарушений при деменции: «термин поведенческие расстройства следует заменить термином поведенческие и психические симптомы деменции (ППСД)», и были выделены конкретные группы симптомов. Поведенческие симптомы обычно выявляются при наблюдении за пациентом и включают физическую агрессию, крики, беспокойство, возбуждение, блуждания, нарушение общепринятых норм поведения, сексуальную расторможенность, проклятия и т. п. Психические симптомы, как правило, оцениваются на основе беседы с пациентом и его родственниками и проявляются тревогой, депрессией, галлюцинациями и бредовыми расстройствами [13].

Интересные данные были получены в исследовании В.С. Jost и G.T. Grossberg [11] с участием 100 пациентов с верифицированным диагнозом БА. Симптомы раздражительности, возбуждения и агрессии отмечались у 81,0 % больных в среднем через 10 месяцев после установления диагноза. В общей сложности 72,0 % пациентов испытывали депрессию, изменения в настроении, социальную изоляцию и суицидальные мысли более чем за два года до постановки диагноза, а галлюцинации, бредовые расстройства выявлялись у 45,0 % больных в период постановки диагноза. Таким образом, депрессивные симптомы развиваются до диагностики БА более чем за два года, в то время как психотические симптомы выявляются во время диагностики деменции и более того, по-видимому, являются поводом для первичного обращения к специалистам. Поведенческие симптомы, такие как агрессия, ажитация, раздражительность, развивались в течение первого года после установления диагноза.

У пациентов с БА выраженность большинства поведенческих нарушений связана с тяжестью деменции [15], в свою очередь, появление психотических расстройств прогнозирует ухудшение когнитивного и функционального состояния больного [22]. Присутствие поведенческих симптомов в целом увеличивает вероятность попадания пациента в учреждения длительного ухода, что существенно увеличивает затраты на его содержание [18].

Таким образом, терапия ППСД представляет собой важный аспект в лечении БА, поскольку ведение пациентов с ППСД включает широкий диапазон психофармакотерапии и психосоциальной помощи больному и его семье.

Необходимость медикаментозного лечения поведенческих нарушений у больных БА определяется тяжестью этих расстройств, присутствием тревоги или агрессии, а также вызванной такими симптомами угрозой безопасности для самого больного и опекающего его лица. Большинство случаев агрессии, психомоторного возбуждения, так же как и собственно психотические симптомы деменции, требуют назначения психофармакотерапии.

В настоящее время для терапии поведенческих и психотических нарушений при БА используются следующие группы препаратов: антипсихотики, антидепрессанты, противосудорожные средства и анксиолитики [20], эти препараты не являются средствами патогенетической терапии для пациентов с БА, более того, всем перечисленным группам препаратов присущи нежелательные эффекты, в том числе и антихолинергические. Исследование пациентов с деменцией, находящихся в домах престарелых и острых гериатрических отделениях г. Хельсинки, показало, что 87 % пациентов принимали по крайней мере не менее одного психотропного препарата, 66 % принимали не менее двух, 36 % — не менее трех, а 11 % четыре или более. 42% пациентов с деменцией, лечившихся в этих учреждениях, получали традиционные нейролептики, а 34 % — транквилизаторы, несмотря на их известные побочные эффекты. Только 13 % больных принимали атипичные антипсихотики и 3 % ингибиторы холинэстеразы [19].

Использование антипсихотических препаратов способно потенциально увеличить риск инсульта и повышает смертность среди пожилых больных деменцией — это связано с приемом как нейролептиков, так и атипичных антипсихотиков [5, 8]. Подобные данные привели к некой переоценке использования антипсихотических препаратов у пациентов с деменцией, имеющих менее серьезные поведенческие нарушения. Авторы проекта CATIE-AD, оценивающие эффективность атипичных антипсихотиков у пациентов с БА [23], пришли к выводу, что потенциальная эффективность этих препаратов при лечении психозов, агрессии или агитации у больных БА понижается повышенной возможностью неблагоприятных эффектов.

Текущие рекомендации по терапии ППСД предполагают применение поэтапного подхода к уменьшению поведенческих симптомов начиная с немедикаментозных методов, присоединение атипичных антипсихотиков необходимо только в случаях серьезных проблем с поведением и выраженными психотическими симптомами [27]. Поэтому поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения ППСД активно ведется и в настоящее время. Лекарства, традиционно использующиеся для лечения когнитивных нарушений при БА, в последние

годы активно исследуются на предмет эффективности при терапии ППСД. Одним из таких препаратов может быть мемантин. Мемантин сочетает свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов и агониста AMPA (амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат) глутаматных рецепторов. Установлена хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных эффектов.

Биологические механизмы, связывающие когнитивные и поведенческие нарушения у больных с БА, до сих пор остаются предметом обсуждения. Благодаря достижениям молекулярной биологии представления о функционировании глутаматергической системы в центральной нервной системе (ЦНС) значительно расширились. Установлено, что глутамат как нейротрансмиттер играет существенную роль во многих физиологических функциях ЦНС. Обнаружено, что при БА содержание глутаматных рецепторов в области гиппокампа значительно снижено, причем степень снижения коррелирует с тяжестью деменции. Доказаны нейротоксические свойства глутамата (явление эксайтотоксичности). В своей работе, посвященной влиянию глутамата на нейротрансмиттерную передачу, Р.Т. Francis [6] выдвинул две гипотезы о позитивном действии мемантина на агрессивное поведение больных с деменцией. Дисфункции лобных долей и наличие нейрофибриллярных клубочков в коре лобных долей и поясной извилины связаны с возникновением поведенческих расстройств у больных БА, таких как возбуждения, агрессии [25, 28]. В соответствии с первой гипотезой предполагается, что положительный эффект мемантина в отношении поведенческих расстройств при БА связан с коррекцией нарушений глутаматергической нейротрансмиссии в этих областях. При БА избыточно фосфорилированный тау-белок образует нейрофибриллярные клубки, а повышенное содержание нейрофибриллярных клубочков в коре лобных долей и поясной извилины коррелирует с возбуждением, агрессией по шкале NPI у больных БА [28]. Согласно второй гипотезе мемантин уменьшает симптомы возбуждения, агрессии за счет снижения образования нейрофибриллярных клубочков в пирамидальных нейронах посредством воздействия на фосфорилирование тау-белка.

Влияние мемантина на поведенческие расстройства оценивались в двух исследованиях [21, 29], где была использована шкала NPI для оценки поведенческих симптомов у пациентов с БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. Исследования В. Reisberg и соавт. [21] и С.Н. van Dyck и соавт. [29] не обнаружили статистически значимых различий между мемантином и плацебо на момент окончания исследования по суммарной оценке шкалы NPI, хотя средний балл NPI в группе больных, получавших мемантин, в исследовании В. Reisberg и соавт. [21] оставался стабильным на протяжении всего исследования, в то время как в группе плацебо было отмечено небольшое клиническое снижение.

Ретроспективный анализ исследования B. Reisberg и соавт. [21] отдельных симптомов по шкале NPI выявил значительные преимущества терапии мемантином по сравнению с плацебо на момент окончания исследования по таким симптомам, как бредовые расстройства и возбуждение/агрессия.

В другом исследовании, где применялась комбинированная терапия мемантином и донепезилом, отмечена значимая редукция симптомов агрессии, раздражительности и нарушений пищевого поведения у больных БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. Положительное влияние комбинированной терапии на возбуждение/агрессию проявлялось либо в виде уменьшения симптомов в начале лечения, либо задержки появления этих симптомов у пациентов без таковых до начала терапии [3].

Данные мета-анализа S. Gauthier и соавт. [7] показали, что мемантин эффективен в лечении и профилактике поведенческих симптомов при БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. Конкретное улучшение наблюдалось по таким симптомам, как бредовые расстройства и возбуждение/агрессия, которые, как известно, связаны с быстрым прогрессированием заболевания, повышенной нагрузкой на ухаживающих лиц, ранней госпитализацией, а также увеличением расходов на медицинскую помощь.

В двух исследованиях, выполненных в отделении болезни Альцгеймера отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, производилась оценка ППСД в период терапии Акаатином мемантином больных с БА на стадии умеренной и тяжелой деменции [1, 2].

В первом исследовании [1] длительная терапия Акаатином мемантином (26 недель) 30 больных БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции позволила не только длительно поддерживать возможности повседневного самообслуживания у этих пациентов, но и сопровождалась значимым уменьшением выраженности ряда ППСД, таких как ажитация, агрессия и раздражительность. Отмечена также существенная редукция по сравнению с исходным уровнем тяжести психотических симптомов (бред, галлюцинации) и аффективных расстройств (депрессия, тревога, дисфория), хотя эти различия и не достигли уровня статистической достоверности. Следует подчеркнуть, что достигнутое в процессе терапии улучшение общего состояния пациентов сопровождается значимым снижением на 26,8 % эмоциональной и стрессовой нагрузки на лиц, осуществляющих уход за этими пациентами (шкала NPI).

В другом исследовании [2], сравнивался двухразовый и однократный прием Акаатинола мемантина в суточной дозе 20 мг. Упрощение режима дозирования препарата стало одним из способов повышения комплаентности препарата. Проведенные ранее зарубежные исследования также показали, что однократный режим дозирования может быть сопоставим по эффективности и безопасности со стандартной двухразовой схемой приема [10, 24].

В процессе исследования было установлено несомненное положительное действие Акаатинола мемантина на память и другие интеллектуальные функции, а также на коррекцию ППСД. Если до начала терапии поведенческие нарушения, оцениваемые по шкале NPI, у всех пациентов, включенных в исследование, были достаточно выраженными и у большинства больных наблюдалось сочетание различных поведенческих и психотических расстройств, то к моменту окончания исследования отмечено значимое уменьшение выраженности ППСД. Анализ динамики отдельных групп симптомов, представленных в шкале NPI, показал, что к окончанию терапии значимая положительная динамика наблюдалась по большинству показателей шкалы NPI. Произошло значимое уменьшение выраженности депрессивных расстройств, тревоги, апатии, раздражительности и нарушений сна. Но не установлено достоверных различий по показателям шкалы NPI, оценивающих тяжесть бредовых расстройств и аберрантного моторного поведения, хотя их выраженность также уменьшилась. В процессе терапии в обеих исследуемых группах (одноразовый и двухразовый прием) отмечалась достоверная положительная динамика психотических и поведенческих симптомов по шкале NPI. При этом при однократной схеме приема мемантина была выявлена более выраженная редукция поведенческих и психотических нарушений по сравнению с двухразовым приемом препарата, однако достоверных межгрупповых различий не установлено.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что мемантин, в дополнение к его положительному воздействию на когнитивные функции и повседневное функционирование, может быть эффективным в лечении (профилактике) поведенческих симптомов у пациентов с умеренной и тяжелой БА. Как при монотерапии мемантином, так и при комбинированной терапии мемантином и донепезилом отмечается позитивный эффект в отношении таких поведенческих нарушений, как агрессия и раздражительность, а также в отношении бредовых расстройств. Эти эффекты мемантина являются уникальными по сравнению с препаратами других классов, применяемыми в лечении поведенческих симптомов, сопутствующих деменции, что оправдывает все более широкое применение этого препарата по этому показанию.

Литература

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Жариков Г.А., Котова В.С. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера на стадии умеренно тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного исследования эффективности и безопасности препарата акаатинол мемантин // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — 2. — С. 72–76.
2. Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б. Сравнительное клиническое исследование безопасности и переносимости однократного приема препарата акаатинол мемантин в сравнении с двухразовым приемом у пациентов с умеренно выраженной и умеренно тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера // Журнал невропатологии

- и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — № 1. — С. 35–39.
3. Cummings J.L., Schneider E., Tariot P.N., Graham S.M. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment // *Neurology*, 2006, 67, 57–63.
 4. Donaldson C., Tarrier N., Burns A. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease // *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998, 13, 248–256.
 5. FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances, April 11, 2005; <http://www.fda.gov/Cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>.
 6. Francis P.T. Altered Glutamate Neurotransmission and Behaviour in Dementia: Evidence from Studies of Memantine // *Current Molecular Pharmacology*, 2009, 2, 77–82.
 7. Gauthier S., Loft H., Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis // *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23, 537–545.
 8. Gill S.S., Bronskill S.E., Normand S.L., Anderson G.M., Sykora K., Lam K., Bell C.M., Lee P.E., Fischer H.D., Herrmann N., Gurwitz J.H., Rochon P.A. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia // *Ann Intern Med*, 2007, 146, 775–786.
 9. Hope T., Keene J., Fairburn C.G., Jacoby R., McShane R. Natural history of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study // *Br J Psychiatry*, 1999, 174, 39–44.
 10. Jones R.W., Bayer A., Inglis F., Barker A., Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease // *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22(3), 258–262.
 11. Jost B.C., Grossberg G.T. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study // *J Am Geriatr Soc*, 1996, 44(9), 1078–1081.
 12. Kolykhalov I.V., Rassadina G.A., Gavrilova S.I., Gerasimov N.P. Cholinergic Treatment of Alzheimer's Disease and Its Influence on Health and the Quality of Life of Carers // *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2011, 41(5), 542–547.
 13. Kozman M.N., Wattis J., Curran S. Pharmacological management of behavioural and psychological disturbance in dementia // *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2006, 21, 1–12.
 14. Lawlor B. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia // *Br J Psychiatry*, 2002, 181(6), 463–465.
 15. Lopez O.L., Becker J.T., Sweet R.A., Klunk W., Kaufer D.I., Saxton J., Habeych M., DeKosky S.T. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003, 15, 346–353.
 16. Lopez O.L., Wisniewski S.R., Becker J.T., Boller F., DeKosky S.T. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease // *Arch Neurol*, 1999, 56, 1266–1272.
 17. Margallo-Lana M., Swann A., O'Brien J., et al. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments // *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001, 16(1), 39–44.
 18. Murman D.L., Chen Q., Powell M.C., Kuo S.B., Bradley C.J., Colenda C.C. The incremental direct costs associated with behavioural symptoms in AD // *Neurology*, 2002, 59, 1721–1729.
 19. Pitkala K.H., Laurila J.V., Strandberg T.E., Tilvis R.S. Behavioral symptoms and the administration of psychotropic drugs to aged patients with dementia in nursing homes and in acute geriatric wards // *Int Psychogeriatr*, 2004, 16, 61–74.
 20. Rabins P.V., Blacker D., Rovner B.W., Rummans T., Schneider L.S., Tariot P.N., Blass D.M., McIntyre J.S., Charles S.C., Anzia D.J., Cook I.A., Finnerty M.T., Johnson B.R., Nininger J.E., Schneidman B., Summergrad P., Woods S.M., Berger J., Cross C.D., Brandt H.A., Margolis P.M., Shemo J.P., Blinder B.J., Duncan D.L., Barnovitz M.A., Carino A.J., Freyberg Z.Z., Gray S.H., Tonnu T., Kunkle R., Albert A.B., Craig T.J., Regier D.A., Fochtmann L.J. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition // *Am J Psychiatry*, 2007, 164, 5–56.
 21. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease // *N Engl J Med*, 2003, 348, 1333–1341.
 22. Scarmeas N., Brandt J., Albert M., Hadjigeorgiou G., Papadimitriou A., Dubois B., Sarazin M., Devanand D., Honig L., Marder K., Bell K., Wegesin D., Blacker D., Stern Y. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease // *Arch Neurol*, 2005, 62, 1601–1608.
 23. Schneider L.S., Tariot P.N., Dagerman K.S., Davis S.M., Hsiao J.K., Ismail M.S., Lebowitz B.D., Lyketsos C.G., Ryan J.M., Stroup T.S., Sultzer D.L., Weintraub D., Lieberman J.A. CATIE-AD Study Group: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease // *N Engl J Med*, 2006, 355, 1525–1538.
 24. Schulz J.B., Rainer M., Klünemann H.H., Kurz A., Wolf S., Sternberg K., Tennigkeit F. Sustained effects of once-daily memantine treatment on cognition and functional communication skills in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 16-week open-label trial // *J Alzheimers Dis*, 2011, 25(3), 463–75.
 25. Senanarong V., Cummings J. L., Fairbanks L., Mega M., Masterman D.M., O'Connor S.M., Strickland T.L. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2004, 17, 14–20.
 26. Sink K.M., Covinsky K.E., Newcomer R., Yaffe K. Ethnic differences in the prevalence and pattern of dementia-related behaviors // *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52, 1277–1283.
 27. 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.
 28. Tekin S., Mega M.S., Masterman D.M., Chow T., Garakian J., Vinters H.V., Cummings J.L. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease // *Ann. Neurol.*, 2001, 49, 355–361.
 29. van Dyck C.H., Tariot P.N., Meyers B., Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease // *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2007, 21, 136–143.

Treatment of behavioral and psychotic symptoms of Alzheimer's disease: the contribution of memantine

I.V. Kolykhalov

Memantine combines the properties of low-affinity uncompetitive antagonist of NMDA (N-methyl-D-aspartate)-receptor and agonist of AMPA (amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate) of glutamate receptors. Available data suggest that memantine can be effective in the treatment of behavioral symptoms in patients with moderate to severe AD in addition to its positive effect on cognitive function and daily activity. This article provides an overview of the prevalence and treatment of behavioral disorders in dementia and summarizes current knowledge on the effects of memantine on behavioral and psychotic disorders in patients with AD.

Key words: memantine, Akatinol, Alzheimer's disease, behavioural and psychological symptoms of dementia, treatment.