

## Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Современная терапия в психиатрии и неврологии» рада сообщить об открытии постоянной рубрики «Современные подходы к терапии болезни Альцгеймера (БА)». Куратор рубрики – руководитель Отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, д.м.н., профессор С.И. Гаврилова.

В рамках рубрики запланирован цикл статей:

1. Возможности превентивной терапии БА  
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова
2. Особенности лечения поведенческих и психотических расстройств у пациентов с БА  
к.м.н. И.В. Колыхалов

Спонсор рубрики – компания Тева

## Опыт клинического применения Нооджерона у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой болезнью Альцгеймера

Н.Д. Селезнёва, И.В. Колыхалов, Я.Б. Фёдорова, М.В. Гантман, С.И. Гаврилова

Отдел гериатрической психиатрии ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, Москва

Наряду с препаратом акатинол мемантин, который давно и довольно успешно применяется для лечения умеренной и тяжелой деменции, в последнее время появился дженерик мемантина Нооджерон (компания Тева), оценка результатов клинического применения которого еще не предпринималась. Цель настоящей работы состояла в оценке эффективности и безопасности применения Нооджерона у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией, обусловленной БА. Работа выполнена на группе из 30 пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой БА. Курс лечения продолжался 12 недель. Препарат назначали два раза в сутки утром и днем в дозе 20 мг/сут. В соответствии с общим клиническим впечатлением (шкала CGI) положительный эффект на момент завершения исследования был отмечен у 66,6 % от общего числа включенных в исследование больных, при этом у 36,6 % улучшение было оценено как умеренное и значительно выраженное. На протяжении курса терапии Нооджероном отмечено нарастание позитивного эффекта в отношении когнитивных функций, а также показателей, оценивающих успешность выполнения различных видов повседневной деятельности. Была получена достоверная положительная динамика по большинству поведенческих симптомов. К моменту окончания терапии время, которое лица, ухаживающие за больными, тратили на уход и присмотр за своими пациентами, достоверно сократилось на 23,5 %. Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности трехмесячного применения Нооджерона для лечения БА на стадии умеренной и умеренно-тяжелой деменции.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, терапия, мемантин, нооджерон.

В последнее десятилетие были получены убедительные доказательства вовлечения в нейродегенеративный патологический процесс, лежащий в основе болезни Альцгеймера (БА), не только холинэргической, но также и других нейротрансмиттерных систем, и в первую очередь – глутаматергической.

Доказательствами вовлечения глутаматергической системы в этиопатогенез БА служат следующие факты: именно глутамат является наиболее широко распространенным быстрым нейротрансмиттером в церебральных структурах, обеспечивающих механизмы памяти и обучения в коре больших полушарий мозга и гиппокампе. Вместе с тем при определенных усло-

виях (о которых уже упоминалось) глутамат может проявлять эксайтотоксические свойства и непосредственно участвовать в остром или медленном (хроническом) процессе нейродегенерации. Полученные в экспериментальных условиях данные подтверждают участие глутаматопосредованной эксайтотоксичности в нейрональной дегенерации альцгеймеровского типа: экспериментальное введение эксайтотоксинов (NMDA или хинолиновой кислоты) приводит к нейрохимическим изменениям и некоторым клиническим симптомам, характерным для БА.

Кроме того, были получены доказательства существенного снижения при БА плотности глутаматных рецепторов в области гиппокампа – ключевой зоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа, и уровень такого снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции [10].

Установлено, что при БА отмечается увеличение либо глутамата (из-за снижения его захвата и/или увеличения высвобождения), либо других агонистов эндогенных глутаматных рецепторов в непосредственной близости с нейронами. Посмертные и эпидемиологические исследования также дают основание предполагать связь между глутаматэргической дисфункцией и БА. Ряд авторов отмечают ко-локализацию глутаматергических нейронов и патологических изменений (нейрофибрилярные сплетения и сенильные бляшки), обнаруживаемых при посмертном исследовании головного мозга больных с БА [3]. Установлено, что тяжесть клинических проявлений деменции в свою очередь коррелирует с дефицитом ассоциативных глутаматергических волокон.

Представленные выше данные позволяют считать глутамат и в особенности NMDA-рецепторы важными факторами, участвующими в патогенезе БА.

Мемантин является неконкурентным низкоаффинным антагонистом NMDA-рецепторов. Он позволяет физиологически активировать NMDA-рецепторы в процессе нейрональной передачи сигнала (например, при обучении) и одновременно блокирует обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию NMDA-рецепторов. Это свойство определяется быстрым вольтаж-зависимым взаимодействием мемантина с ионными каналами NMDA-рецепторов.

В физиологических условиях при передаче сигнала NMDA-рецепторы транзиторно активируются только миллимолярными концентрациями глутамата [5], за чем следует деполяризация постсинаптической мембраны, приводящая к снятию вольтаж-зависимой блокады магнием NMDA-рецепторов). При патологической импульсации NMDA-рецепторы активируются более низкими концентрациями глутамата, но в течение более длительного времени [9]. При физиологической передаче сигнала подвергаются пластическим изменениям только те синапсы, которые осуществляют кратковременную и пространственную активацию NMDA-рецепторов. Напротив, не скоординированная по времени, непрерывная стимуляция NMDA-рецепторов, вызванная дефицитом энергии, пролонгированной деполяризацией и/или высоким уровнем глутамата, вызывает усиленный «шум», снижающий вероятность распознавания вновь поступающего сигнала.

Большое число исследований *in vitro* также свидетельствует, что глутаматные рецепторы, в частности NMDA-рецепторы, вносят вклад в нейрональную токсичность, вызываемую  $\beta$ -амилоидным пептидом, что является отличительным признаком БА. J.J. Miguel-Hidalgo и соавт. [13] обнаружили, что мемантин (15 мг/кг в день), инфузируемый п/к, снимал патологические изменения в гиппокампе, вызываемые прямым введением  $\beta$ -амилоида. Эффект заключался в уменьшении степени повреждения и числа пикнотических фрагментированных ядер в гиппокампе, что указывает на уменьшение апоптотической гибели клеток.

Следовательно, доклинические исследования показали, что мемантин способен обеспечивать нейропротекцию в терапевтически релевантных дозах, т. е. в тех дозах, при которых не возникают побочные эффекты. Таким образом, мемантин отвечает двум основным требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам для лечения деменции: во-первых, он улучшает когнитивные функции и, во-вторых, может замедлять прогрессирование деменции.

В клинических исследованиях, проведенных на группах пациентов с мягкой (начальной) и умеренной деменцией, положительный терапевтический эффект был установлен у 70–75 % пациентов. В двойном слепом рандомизированном исследовании R. Gortelmeyer и H. Erbler [11] было установлено полное совпадение оценок психиатром и психологом эффективности терапии у больных с легкой-умеренной тяжестью деменции, получавших в течение 6-недельного курса по 20 мг/сут мемантина.

J. Ricke и A. Glazer [15] проанализировали оценку общепрактикующими врачами результатов применения мемантина в амбулаторных условиях (у 1420 больных с деменцией). Общая врачебная оценка эффективности как «хорошая» и «очень хорошая» была дана 70 % пациентов. При этом достигнутое после трехмесячного курса терапии улучшение по различным параметрам оценки (память, концентрация, сон, настроение, моторика) сохранялось в течение длительного периода (более года) наблюдения.

При умеренно-тяжелой деменции на лечении мемантином отмечено улучшение поведенческих функций и общего клинического состояния. У 166 больных с тяжелой БА (тяжесть деменции соответствовала 5, 6 и 7 стадиям по шкале GDS), принимавших акатинол мемантин в суточной дозе 10 мг в течение трех месяцев, также установлено улучшение общего клинического состояния, функционирования в быту и уменьшение зависимости от ухаживающих лиц [19].

Изучение эффективности и безопасности мемантина (акатинол мемантин) для лечения БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции установило несомненное положительное действие препарата на память и другие интеллектуальные функции, а также

на возможность коррекции моторных и эмоциональных нарушений [1, 2]. Кроме того, было отмечено повышение уровня спонтанной активности, концентрации внимания и увеличение темпа и объема деятельности, а также уменьшение выраженности ряда поведенческих и психотических симптомов деменции (ажитации и агрессии, раздражительности и неустойчивости настроения, аберрантного моторного поведения). Достигнутое в процессе терапии улучшение общего состояния больных сопровождалось выраженным (на 26, 8 %) по отношению к исходному снижению стрессовой нагрузки на лиц, осуществляющих уход за этими пациентами (шкала NPI/NH), тогда как в контрольной группе снижение стрессовой нагрузки оказалось в 3,3 раза менее выраженным.

Полученные нами данные подтверждаются и результатами исследования, выполненного S. Gauthier и соавт. [7], в котором проанализировано влияние мемантина на поведенческие расстройства по базам данных двух клинических исследований. Анализ показал, что при монотерапии мемантином, а также при комбинированной терапии мемантином и донепезилом у больных с БА отмечается позитивный эффект не только в отношении когнитивных расстройств, но и поведенческих нарушений, причем наиболее выраженный эффект был отмечен в отношении симптомов возбуждения/агрессии. Влияние мемантина на возбуждение/агрессию наблюдалось либо в виде уменьшения симптомов в начале лечения, либо в виде задержки в появлении этих симптомов у пациентов без таковых до начала терапии. Этот эффект мемантина оказывается уникальным по сравнению с другими классами препаратов, применяемых для лечения поведенческих симптомов, сопутствующих деменции, и оправдывает все более широкое применение этого препарата в качестве монотерапии или в сочетании с ингибиторами холинэстеразы в психиатрической практике.

В последние годы опубликован целый ряд работ, фиксирующих внимание на влиянии БА на тех людей, которые осуществляют уход за пациентами, в том числе на изменение качества их жизни и здоровья [12, 16, 17]. В наибольшей степени возрастает груз проблем, связанных с уходом и присмотром за больными, когда болезнь достигает стадии умеренной и особенно тяжелой деменции и, как правило, сопровождается появлением поведенческих и психотических симптомов.

В этой связи особую актуальность приобретает вопрос о том, в какой степени лечение больных с БА способно оказать позитивное влияние не только на когнитивное и повседневное функционирование самих больных, но и снизить нагрузку (как физическую, так и психологическую) на тех членов семьи, которые осуществляют повседневный уход за пациентами, и, соответственно, улучшить качество жизни и состояние здоровья ухаживающих лиц.

Наряду с препаратом акатинол мемантин, который давно и довольно успешно применяется для лечения умеренной и тяжелой деменции, в последнее время появился дженерик мемантина Нооджерон (Тева), оценка результатов клинического применения у данной группы больных еще не предпринималась.

Цель настоящей работы состояла в оценке эффективности и безопасности применения Нооджерона у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией, обусловленной БА.

## БОЛЬНЫЕ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на группе из 30 пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой БА, обратившихся за помощью в отделение болезни Альцгеймера отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, где им была назначена терапия Нооджероном. Психическое состояние 13 включенных в исследова-

ние пациентов соответствовало умеренной деменции, 17 – умеренно-тяжелой деменции. Курс лечения продолжался 12 недель. Препарат назначали два раза в сутки утром и днем в дозе 20 мг/сут. Шестерым больным одновременно с Нооджероном назначалась антипсихотическая терапия: пять пациентов получали сероквель (до 100 мг/сут), один – хлорпротиксен (25 мг/сут).

Критериями включения в данное клиническое наблюдение являлись:

- подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании, возможность и желание находиться под наблюдением исследователя в течение предусмотренного времени;
- диагноз «болезнь Альцгеймера», установленный в соответствии с критериями МКБ-10;
- возраст от 45 до 95 лет включительно;
- для женщин – состояние постменопаузы или отсутствие способности к зачатию по другим причинам (гистерэктомия, стерилизация и др.);
- 2–3 стадия деменции по критериям Clinical Dementia Rating (CDR) на момент скринингового визита;
- оценка по шкале Хачински менее 4 баллов;
- оценка по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) в диапазоне 8–18 баллов на момент скринингового визита;
- наличие нейровизуализационных признаков болезни Альцгеймера по данным КТ или МРТ;
- наличие постоянно проживающего совместно с пациентом ближайшего родственника или другого попечителя, который осуществляет наблюдение и ухаживает за больным.

Критерии исключения:

- отказ от согласия – пациент в любое время может прекратить свое участие в исследовании по любой причине;
- ограничения по каким-либо причинам к приему препарата внутрь;
- наличие сопутствующих нестабильных соматических заболеваний. К нестабильным заболеваниям, не позволяющим участвовать в исследовании, относятся: любое состояние, которое непосредственно угрожает жизни больного, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, угрожающие аритмии или неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный или нестабильный сахарный диабет или другие эндокринопатии в стадии декомпенсации, декомпенсированная сердечная, легочная, печеночная или почечная недостаточность, туберкулез, ВИЧ, сифилис и другая инфекция;
- оценка по шкале депрессии Гамильтона < 15 баллов;
- наличие клинически значимых других (кроме ДЭ) неврологических или психических нарушений. К таким нарушениям относятся: рассеянный склероз, опухоль головного мозга, нейроинфекция, болезнь Паркинсона и другие первично-дегенеративные и дисметаболические поражения базальных ганглиев, нормотензивная гидроцефалия, алкоголизм и другие пристрастия к употреблению психоактивных веществ, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, униполярное аффективное расстройство, другие психотические состояния, эпилепсия;
- наличие грубого двигательного или сенсорного дефекта или других нарушений, которые затрудняли бы оценку первичных или вторичных параметров эффективности терапии: любой этиологии параличи или глубокие парезы конечностей, грубые нарушения зрения или слуха, грубые нарушения соматической чувствительности, нарушения сознания или поведения, выраженные галлюцинаторные расстройства, а также любые другие нарушения, которые не позволяют провести запланированные Про-

токолом исследования в полном объеме;

- одновременное проведение иной когнитивной терапии, которая способна исказить результаты исследования или неблагоприятно взаимодействовать с исследуемым препаратом;
- наличие брадикардии (частота сердечных сокращений менее 50).

При поступлении у большинства пациентов были диагностированы хронические соматические заболевания: гипертоническая болезнь (20), гипертоническая болезнь в сочетании с ишемической болезнью сердца (10), хронический калькулезный холецистит (5), хронический гастрит (3), хронический панкреатит (2), хронический пиелонефрит (2) и диабет (1). Соматическое состояние всех больных было компенсировано.

Оценка эффектов препарата производилась до начала терапии, к окончанию 4-й и 12-й недель лечения. Для оценки терапевтической динамики когнитивного функционирования использовались краткая шкала оценки психического статуса (MMSE, Mini-Mental State Examination) [6] и шкалы оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale) [14]. Оценка повседневной активности больных проводилась по шкале DAD (Disability Assessment for Dementia) [8], выраженности поведенческих и психотических симптомов деменции оценивалась по Нейропсихиатрическому опроснику (NPI, Neuropsychiatric Inventory) [7]. Для определения нагрузки на лиц, ухаживающих за больными, применялся опросник RUD (Resource Utilization in Dementia) [18].

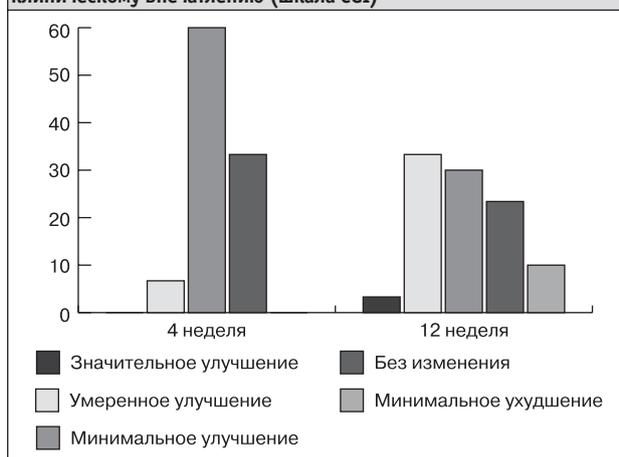
Оценка нагрузки на лиц, ухаживающих за больными в домашних условиях (шкала RUD), проводилась до начала терапии Нооджероном и через 12 недель терапии.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6. Для описания выборочного распределения количествен-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы больных к началу исследования

Показатель	Значения
Число больных	30
Средний возраст Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	72,5 [67; 78]
Стадия деменции:	
умеренная	13
умеренно-тяжелая	17
MMSE Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [10; 17]
ADAS-cog Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	41 [32; 46]
NPI Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [3; 19,5]
DAD Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	19 [14; 23]

Рис. 1. Эффективность терапии Нооджероном по общему клиническому впечатлению (шкала CGI)



ных признаков, распределенных по отличному от нормального закону распределения, использовалась медиана (Me) и верхний (Q<sub>1</sub>) и нижний квартили (Q<sub>3</sub>) (интерквартильный размах). Для сопоставления двух групп по количественным признакам использовались непараметрические методы статистического анализа – критерий Вилкоксона для связанных групп.

В соответствии с общим клиническим впечатлением о характере изменений состояния больных (шкала CGI) положительный эффект на момент завершения исследования был отмечен у 66,6 % от общего числа включенных в исследование больных, при этом у 36,6 % улучшение было оценено как умеренное и значительно выраженное. У 23,4 % пациентов изменений состояния не наблюдалось, а у 10,0 % больных состояние незначительно ухудшилось (рис. 1).

### ДИНАМИКА КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ БА НА ТЕРАПИИ НООДЖЕРОНОМ

Достоверное улучшение когнитивного функционирования пациентов по сравнению с исходным уровнем (шкалы MMSE и ADAS-cog) наблюдалось уже к окончанию четвертой недели терапии Нооджероном. На протяжении последующих 8 недель лечения отмечено нарастание позитивного эффекта в отношении когнитивных функций (табл. 2, рис. 2, 3).

### ДИНАМИКА ПОВСЕДНЕВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Шкала DAD включает в себя 40 пунктов, оценивающих навыки физического самообслуживания, в том числе прием пищи и лекарств, одевание, уход за собой, а также работу по дому, приготовление еды, передвижение, финансовую деятельность и переписку. Показатель, характеризующий качество повседневной активности больных, достоверно улучшился к моменту окончания терапии (через 12 недель) по сравнению с исходной оценкой на 7,5 %.

На момент окончания исследования по шкале DAD достоверно улучшалась суммарная оценка, а также показатели, оценивающие планирование и организацию деятельности и успешность выполнения различных видов повседневной деятельности (рис. 4).

### ДИНАМИКА ПСИХОТИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

До начала терапии поведенческие нарушения, оцениваемые по шкале NPI, отмечались у 76,7 % пациентов. Наиболее часто наблюдалась тревога (46,7 %) и раздражительность (43,3 %). У 36,7 % пациентов отмечались различные депрессивные симптомы. Апатия и аберрантное моторное поведение наблюдалось у 23,3 % пациентов, агрессия – у 20,0 %, расстройства сна – у 13,3 % больных. Психотические расстройства были выражены у небольшого числа больных, бредовые и галлюцинаторные расстройства отмечались лишь у 10 % больных (рис. 5).

В процессе терапии отмечалась достоверная положительная динамика психотических и поведенческих симптомов по шкале NPI как на 4-й, так и на 12-й неделе терапии (рис. 6). Динамика показателей соответствующих пунктов шкалы NPI/NH подтвердила, что применение Нооджерона способствует достоверному снижению стрессовой нагрузки на лиц, ухаживающих за пациентами.

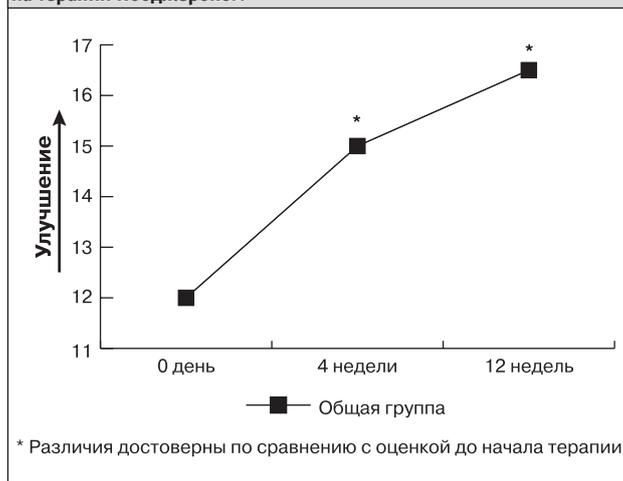
Анализ отдельных групп симптомов, представленных в шкале NPI, показал, что к моменту окончания терапии достоверная положительная динамика отмечена по большинству поведенческих симптомов. Не отмечено положительной динамики только в отношении галлюцинаторных расстройств и агрессии (табл. 3). К моменту окончания терапии достоверная

Таблица 2. Терапевтическая динамика когнитивного функционирования (по шкалам MMSE и ADAS-cog) и повседневной активности (шкала DAD) на терапии Нооджероном

Шкалы	0 день Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	4 неделя Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 неделя Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
MMSE	12,0 [10; 17]	15,0 [11; 18]*, P = 0,00101	16,0 [10; 18]*, P = 0,00203
ADAS-cog	41,0 [32; 46]	37,0 [29; 45]*, P = 0,00009	36,0 [27; 45]*, P = 0,001
DAD	19,0 [14; 23]	–	22,0 [16; 27]*, P = 0,00225

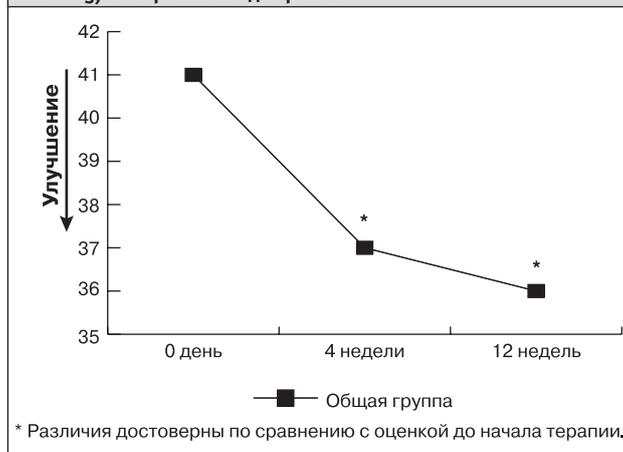
\*Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии.

Рис. 2. Динамика состояния когнитивных функций (шкала MMSE) на терапии Нооджероном



\* Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии.

Рис. 3. Динамика нарушений когнитивных функций (шкала ADAS-cog) на терапии Нооджероном



\* Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии.

Рис. 4. Терапевтическая динамика повседневного функционирования пациентов (медиана по шкале DAD) на терапии Нооджероном



\* Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии.



**Таблица 3. Выраженность психотических и поведенческих нарушений по шкале NPI/NH**

Показатели	0 день Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 неделя Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
Бредовые расстройства	3,0 [3; 6]	1,0 [0; 1], p = 0,28505
Галлюцинации	3,0 [1,5; 4]	3,0 [2; 4], p = 0,88505
Ажитация/агрессия	3,0 [1; 4]	3,0 [0; 4], p = 0,201244
Депрессия/дисфории	4,0 [2; 6]	1,0 [0; 1], p = 0,007686
Тревога	4,0 [4; 4]	0,0 [0; 1], p = 0,003346
Апатия/индифферентность	4,0 [2; 9]	3,0 [1; 6], p = 0,172956
Раздражительность/неустойчивость настроения	4,0 [3; 9]	1,0 [0; 3], p = 0,020796
Отклоняющееся от нормы моторное поведение	8,0 [8; 8]	3,0 [3; 3], p = 0,06789
Расстройство сна и поведения в ночное время	4,0 [2; 4]	1,5 [3; 6], p = 0,06789
Суммарная оценка	13,0 [9; 21]	2,0 [1; 7], p = 0,000075
Стрессовая нагрузка на лицо, ухаживающее за больным	8,5 [5,5; 11]	2,0 [0,5; 4], p = 0,000027

редукция симптомов отмечалась в отношении депрессии, тревоги и раздражительности.

Поскольку уход за больными, страдающими умеренной и особенно умеренно-тяжелой деменцией, сопровождается большой стрессовой нагрузкой на лиц, непосредственно ухаживающих за ними, важно было оценить, может ли применение Нооджерона на этой стадии болезни облегчить положение этих лиц.

Уход за больными, включенными в настоящее исследование, осуществляли супруги пациентов (13 человек) и дети (13 человек) в возрасте от 27 до 58 лет. Еще за тремя пациентами ухаживали другие родственники, а у одного пациента была платная сиделка. Совместно с больными проживали 25 человек, и 5 регулярно посещали пациентов не реже 5 раз в неделю.

Среднегрупповой показатель временной нагрузки на лиц, ухаживающих за больными (по шкале RUD), до начала лечения составлял 7,5 часа в день (табл. 4). К моменту окончания терапии этот показатель сократился на 23,5 %. При этом время, затрачиваемое собственно на обслуживание больных, достоверно уменьшилось, а время, затрачиваемое на уход и присмотр за пациентами, изменилось не достоверно.

Из числа лиц, ухаживающих за пациентами, 18 (60 %) на момент проведения исследования продолжали работать. Средняя продолжительность рабочей недели составила 40 часов. До начала терапии Нооджероном из-за ухода за больными они были вынуждены пропустить два полных рабочих дня и два раза в течение месяца отпрашиваться с работы. К моменту окончания терапии Нооджероном количество пропусков полных рабочих дней сократилось до одного, а неполных – до полутора дней, причем сокращение пропусков неполных рабочих дней было статистически достоверно (p = 0,046854).

Нежелательные явления в период терапии Нооджероном отмечались у двоих пациентов. У одной больной, страдающей хроническим пиелонефритом, на 85-й день терапии появилась гематурия, которая прошла через три дня после назначения соответствующей терапии. Другая пациентка пожаловалась на вялость и слабость на 14-й день после начала приема Нооджерона, подобные явления продолжались пять дней, при этом изменений в соматическом состоянии больной не было выявлено, а эти нарушения затем прошли без дополнительного медицинского вмешательства.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности трехмесячного применения Нооджерона для лечения БА на стадии умеренной и тяжелой деменции, доказательством чего является достижение клинически значимого терапевтического эффекта в отношении когнитивного и повседневного функционирования, поведенческих и психотических симптомов деменции, а также в снижении нагрузки на лиц, ухаживающих за больными.

Литература

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнёва Н.Д. и др. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного исследования эффективности и безопасности препарата акатинол мемантин // Журнал невропатоло-

**Таблица 4. Распределение времени, затрачиваемого на уход за больными, до начала терапии и к моменту ее окончания**

Время, затрачиваемое на помощь пациенту (часы)	Период терапии		
	До начала лечения	Через 12 недель терапии	Уменьшение времени по отношению к началу лечения, %
Уход (прием пищи, одевание, туалет, личная гигиена, купание и прогулки) Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	2,5 [1; 4]	2,0 [1; 4], p = 0,236724	20,0
Обслуживание (покупки, приготовление еды, уборка, стирка, поездки, прием лекарств) Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	4,0 [2; 6]	3,0 [2; 5], p = 0,0003346	25,0
Присмотр (избегание опасных действий) Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	2,0 [0; 3]	1,5 [0; 2], p = 0,172956	25,0

- гии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 2. – С. 72–76
2. Кольхалов И.В., Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнёва Н.Д., Фёдорова Я.Б. Сравнительное клиническое исследование безопасности и переносимости одноразового приема препарата акатинол 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. Braak H., Braak E. Pathology of Alzheimer's disease. In: Calne D.B. (ed.) Neurodegenerative disease. 1994. Saunders, Philadelphia. P. 585–613.
  4. Clements J.D., Lester R.A., Tong G. et al. The time course of glutamate in the synaptic cleft // Science. – 1992. – Vol. 258. – P. 1498–1501.
  5. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // Neurology 1994. – Vol. 44. – № 12. – P. 2308–2314.
  6. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State. A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician // Journal of Psychiatry Research. – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.
  7. Gauthier S., Wirth Y., МЬbius H.J. Effects of Memantine in Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease Patients: An Analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) Data of Two Randomized, Controlled Studies // Int. J Geriatr Psychiatry 2005; 20: 1–6.
  8. Gelinas I., Gauthier L., McIntyre M. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the Disability Assessment for Dementia // American Journal of Occupational Therapy. – 1999. – Vol. 53. – P. 471–481.
  9. Globus M.Y.T., Busto R., Dietrich W.D. et al. Effect of ischemia on the "in vivo" release of striatal dopamine, glutamate and 7-aminobutyric acid studied in intracerebral microdialysis // Neurochem. – 1988. – Vol. 51. – P. 1455–1464.
  10. Greenamyre J.T., Penney J.B., D'Amato C.J., Young A.B. Dementia of the Alzheimer's type: Changes in hippocampal L-[3H]glutamate binding // J Neurochem 1987; 48: 543–551.
  11. Gortelmeyer R., Erbler H. Memantine in treatment of mild to moderate dementia syndrome // Drug. Res. – 1992. – P. 904–913.
  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. – Vol. 41. – № 5. – P. 542–547.
  13. Miguel Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Quack G., Cacabelos R. Protection by memantine against Aβ (1-40)-induced neurodegeneration in CA1 subfield // Neurobiol. Aging. – 1998. – Vol. 19. – P. 542.
  14. Mohs R.C., Cohen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) // Psychopharmacology Bulletin. – 1988. – Vol. 24. – P. 627–628.
  15. Ricke J., Glaser A. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantine bei Patienten mit dementiellem Syndrom // Med. Welt. – 1996. – Vol. 47. – P. 251–254.
  16. Slattum P.W., Johnson M.A. Caregiver burden in Alzheimer's disease // Consult Pharm. – 2004. – Vol. 19. – P. 352–362.
  17. Travis S.S., Kao H.F., Acton G.J. Helping family members manage medication administration hassles // J Psychiatr Ment Health Nurs. – 2005. – Vol. 43. – P. 13–15.
  18. Wimo A., Nordberg G. Validity and reliability of assessments of time. Comparisons of direct observations and estimates of time by the use of the resource utilization in dementia (RUD)-instrument // Arch Gerontol Geriatr. – 2007. – Vol. 44(1). – P. 71–81.
  19. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9 M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine) // Int J Geriatr Psychiatry. – 1999. – Vol. 14. – P. 135–146.

**Experience of Noojerone clinical use in moderate and moderate-severe Alzheimer's disease**

*N.D. Selezneva, I.V. Kolykhalov, Y.B. Fedorova, M.V. Gantman, S.I. Gavrilova*

Department of geriatric psychiatry, Federal State Budget Institution «Mental Health Research Center» of Russian Academy of Medical Sciences

Along with Akatinol memantine that has been successfully used for a long time for treatment of moderate and severe dementia lately the branded equivalent of memantine Noojerone has been produced (Teva company), but its clinical use has not been evaluated yet. The aim of this study was to estimate effectiveness and safety of Noojerone in moderate and moderate-severe Alzheimer's disease (AD). The continuous sample included 30 patients with moderate and moderate-severe AD. The course was 12 weeks long. The drug was taken twice daily in the morning and the afternoon (daily dose 20 mg). According to CGI score 66,6 % of patients showed positive effect by the end of the study and 36,6 % of patients showed moderate and significant improvement. During the Noojerone course positive effect on cognitive functions and daily activity was growing. Most behavioral symptoms reduced significantly. By the end of the therapy the time that informal caregivers spent for nursing and overseeing the patients reduced significantly for 23,5 %. The analysis revealed clinical effectiveness and safety of the 3-month course of Noojerone in AD patients with moderate and moderate-severe dementia.

**Keywords:** Alzheimer's disease, therapy, memantine, Noojerone.