

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. Проект стандартов терапии БА
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова, к.м.н. И.В. Колыхалов
2. Роль патогенетической терапии БА в снижении нагрузки на лиц, ухаживающих за пациентами
к.м.н. И.В. Колыхалов, Г.А. Рассадина
3. Диагностика и терапия смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции
д.м.н. Н.М. Михайлова
4. Когнитивные и некогнитивные психические нарушения у родственников первой степени родства у пациентов с БА
д.м.н. Н.Д. Селезнёва, канд. психол. наук И.Ф. Рощина, М.В. Гантман
5. Возможности превентивной терапии БА
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова
6. Особенности лечения поведенческих и психотических расстройств у пациентов с БА
к.м.н. И.В. Колыхалов

Спонсор рубрики – компания Тева

Разработка стандарта терапии болезни Альцгеймера

С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов

Болезнь Альцгеймера (БА), синоним: деменция альцгеймеровского типа, представляет собой наиболее распространенную форму первичных дегенеративных деменций, которая характеризуется постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом. Имеет характерный набор нейропатологических признаков.

БА – наиболее частая причина развития деменции в возрасте 65 лет и старше. По данным Всемирной альцгеймеровской ассоциации, в 2010 г. в мире насчитывалось более 30 млн пациентов с БА. Эпидемиологическое популяционное исследование, проведенное сотрудниками отдела по изучению БА НЦПЗ РАМН, показало, что 4,5 % населения г. Москвы в возрасте 60 лет и старше страдают БА [1, 4].

В соответствии с диагностическими рекомендациями, разработанными международными экспертными группами, в том числе NINCDS-ADRDA [14], DSM-IV [7], CERAD [15], и утвержденной ВОЗ МКБ 10-го пересмотра, прижизненный диагноз БА основан на присутствии следующих облигатных признаков, таких как:

- множественный дефицит познавательных функций, который определяется сочетанием расстройств памяти с ухудшением запоминания новой и/или воспроизведения ранее усвоенной информации и присутствием признаков по крайней мере одного из следующих когнитивных нарушений: афазии (нарушение речевой функции); апраксии (нарушение способности к выполнению двигательной активности, несмотря на ненарушенные моторные функции); агнозии (невозможность распознавать или идентифицировать объекты, несмотря на сохранное сенсорное восприятие); нарушения интеллектуальной деятельности (планирования, программирования, абстрагирования, установления причинно-следственных связей);

- снижение социальной или профессиональной адаптации больного по сравнению с ее прежним уровнем, вызванное нарушениями памяти и других когнитивных функций;
- течение – с постепенным малозаметным началом и неуклонным прогрессированием нарушений памяти и других когнитивных функций;
- отсутствие данных клинических и параклинических исследований, указывающих на иную возможную причину когнитивного дефицита (например, церебрально-сосудистое заболевание, болезнь Паркинсона или Пика, хорея Гентингтона, субдуральная гематома, нормотензивная гидроцефалия, гипотиреозидизм, недостаточность витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, гиперкальциемия, нейросифилис, ВИЧ-инфекция, тяжелая органная недостаточность, состояние интоксикации, в том числе медикаментозной, и др.);
- признаки перечисленных когнитивных нарушений должны выявляться вне состояний помрачения сознания;
- исключается связь расстройств когнитивных функций с каким-либо другим психическим заболеванием (например, депрессией, шизофренией, умственной отсталостью и др.).

Применение перечисленных диагностических критериев позволило повысить точность клинической диагностики БА до 90–95 % [12], однако достоверное подтверждение диагноза возможно только с помощью данных нейроморфологического, как правило, посмертного исследования головного мозга. В соответствии с диагностическими указаниями, разработанными международной группой экспертов [15], морфологический диагноз деменции альцгеймеровского типа основывается на количественной оценке сенильных (нейритических) бляшек и нейрофибрилярных клубков, минимальное число которых в неокортексе и/или гиппокампе, необходимое для подтверждения диагноза, варьирует в зависимости от

возраста больного к моменту смерти. Например, численность сенильных (нейритических) бляшек (при одновременном присутствии и нейрофибриллярных клубков) в любом из регионов неокортекса должна составлять в возрасте до 50 лет не менее $2-5/\text{мм}^2$, в 50–65 лет – $8/\text{мм}^2$; в 66–75 лет – более $10/\text{мм}^2$; и для лиц старше 75 лет – более $15/\text{мм}^2$. Введение указанных количественных параметров для установления облигатных диагностических морфологических признаков БА обусловлено тем, что сходные нейроморфологические изменения могут обнаруживаться не только при деменции альцгеймеровского типа, но и у пожилых людей, не имевших признаков деменции, а также при некоторых других формах патологии головного мозга.

Современная классификация БА основана на возрастном принципе. В соответствии с МКБ 10-го пересмотра (1992) выделяют два клинических типа БА.

1. F00.0 БА с ранним началом (синонимы: тип 2 БА, пресенильная деменция альцгеймеровского типа) развивается преимущественно в пресенильном возрасте, сопровождается неуклонным прогрессирующим нарушением памяти, интеллектуальной деятельностью и высших корковых функций и приводит к развитию тотальной деменции с выраженными расстройствами речи, праксиса и оптико-пространственной деятельности (афато-апракто-агностическая деменция). По структуре синдрома деменции и основным клиническим характеристикам соответствует заболеванию, описанному впервые А. Alzheimer [6] и получившему позднее его имя (здесь и далее именуется пресенильная БА).

В преобладающем большинстве случаев пресенильной БА (от 75 до 85 %) заболевание начинается в возрасте от 45 до 65 лет, однако возможно более раннее (около 40 лет) и более позднее (старше 65) начало (10–15 % случаев). Средний возраст больных к началу заболевания варьирует, по разным оценкам, от 54 до 56 лет. Средняя продолжительность болезни составляет 8–10 лет, однако возможно как более затяжное (более 20 лет), так и катастрофическое течение болезни (от 2 до 4 лет).

2. F00.1 БА с поздним началом (синонимы: тип 1 БА, сенильная деменция альцгеймеровского типа). Заболевание начинается в преобладающем большинстве случаев в пожилом или старческом возрасте с малозаметных нарушений памяти, общего интеллектуального снижения и личностных изменений, которые неуклонно прогрессируют и приводят к тотальной деменции амнестического типа, сопровождающейся общим снижением высших корковых функций. В отличие от пресенильной БА, они относительно редко достигают степени тяжелых корковых очаговых расстройств. От 75 до 85 % случаев сенильной БА начинаются в возрасте 65–85 лет, хотя ранние доклинические симптомы болезни могут иногда выявляться и ранее 60 лет. Продолжительность заболевания колеблется от 4 до 15 и более лет.

F00.2 атипичная БА, или деменция смешанного типа, характеризуется сочетанием проявлений, характерных как для БА, так и для сосудистой деменции.

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ

В течении болезни традиционно выделяют три основные стадии: мягкую, умеренную и тяжелую деменцию. Иногда выделяют две дополнительные стадии: доклиническую стадию и умеренно-тяжелую стадию – промежуточную между умеренной и тяжелой.

Доклиническая стадия характеризуется начальными признаками мнестико-интеллектуального снижения (так называемая сомнительная деменция по Berg L. и соавт., 1993) в виде постоянной легкой забывчивости с неполным воспроизведением событий, не-

большими затруднениями в определении временных отношений и в мыслительных операциях при сохранности или только незначительном ухудшении социальной или профессиональной деятельности и с полной сохранностью повседневных видов активности. Уже на этом этапе появляются легкие дисфазические нарушения либо элементы нарушений праксиса, личностные изменения по типу акцентуации или нивелировки личностных особенностей, а также снижение психической активности. На этом наиболее раннем этапе развития заболевания больным, как правило, удастся скрывать или компенсировать имеющиеся у них расстройства.

На стадии мягкой деменции нарушения памяти (особенно на текущие события) усиливаются и становятся очевидными для окружающих, у больных появляются трудности в хронологической, а также в географической ориентировке. Возникают явные затруднения в мыслительных операциях, особенно в абстрактном мышлении, возможности обобщения, суждения, сравнения. Больные уже не могут самостоятельно выполнять финансовые операции, вести корреспонденцию, путешествовать, хотя еще сохраняют возможности самообслуживания и относительно независимого проживания. При пресенильной БА нарушения высших корковых функций (речи, праксиса, оптико-пространственной деятельности) уже на этапе мягкой деменции достигают отчетливой выраженности. Сенильная БА в отличие от пресенильного типа заболевания дебютирует исключительно амнестическими расстройствами. Последние чаще всего сочетаются с личностными изменениями по типу так называемой трансиндивидуальной (сенильной) перестройки структуры личности или (реже) по психопатическому типу в виде резкого, нередко – гротескного заострения характерологических особенностей пациента. Лишь в исключительно редких случаях с самого начала болезни отчетливо выступают признаки снижения психической активности и аспонтанности.

Более чем у трети пациентов с пресенильной БА на этой стадии заболевания обнаруживаются аффективные нарушения, чаще в виде хронического гипотимического аффекта и (или) субдепрессивных реакций на собственную несостоятельность или психотравмирующую ситуацию, связанную с болезнью. Нередко субдепрессивные симптомы сочетаются с тревогой, истероформными или ипохондрическими расстройствами. Примерно у четверти больных на ранних этапах болезни выявляются бредовые расстройства в виде эпизодических или протрагированных бредовых идей ущерба, воровства, реже – идей отношения, преследования или ревности. Более чем у половины больных при сенильном типе БА на этапе мягкой деменции обнаруживаются эпизодические или более постоянные мало разработанные и несистематизированные бредовые идеи, чаще в форме мелочного конкретно бреда воровства, ущерба, мелкого притеснения, направленного против лиц из ближайшего окружения больных. Для больных с пресенильным типом болезни характерна длительная сохранность основных личностных особенностей, присутствие чувства собственной неполноценности или измененности и даже адекватное эмоциональное реагирование на болезнь, тогда как пациенты с сенильной БА рано утрачивают критику к собственной измененности и проявлениям болезни.

На стадии умеренно выраженной деменции преобладают проявления амнестического синдрома в сочетании с нарушениями высших корковых функций, характерных для поражения височно-теменных отделов головного мозга, т. е. симптомы дисмнезии, дисфазии, диспраксии и дисгнозии. На этом этапе на-

блodaются выраженные расстройства памяти, касающиеся как возможности приобретения новых знаний и запоминания текущих событий, так и воспроизведения прошлых знаний и опыта, грубо нарушается ориентировка во времени, а часто – и в окружающей обстановке. Больные уже не могут самостоятельно справляться с какими-либо профессиональными или общественными обязанностями. Им доступна только простая рутинная работа по дому, их интересы крайне ограничены, необходима постоянная поддержка и помощь, даже в самообслуживании. Для больных с сенильным типом БА характерна амнестическая дезориентировка с феноменом «сдвига ситуации в прошлое», т. е. с патологическим оживлением воспоминаний о далеком прошлом и ложными узнаваниями окружающих, которых больные принимают за лиц из своего прошлого.

На этом этапе у больных с пресенильным типом БА появляются различные неврологические симптомы: повышение мышечного тонуса, единичные эпилептические припадки (абортивные и генерализованные), паркинсоноподобные расстройства (акинетически-гипертонические), амиостатические или диссоциированные неврологические синдромы: скованность без ригидности, амимия без общего акинеза, изолированные расстройства походки, а также различные гиперкинезы, чаще всего хореоподобные и миоклонические.

На стадии тяжелой деменции состояние больных (вне зависимости от типа заболевания) характеризуется тотальной деменцией с глубоким распадом памяти, полной фиксационной амнезией и амнестической дезориентировкой, близкой к тотальной. Пациенты полностью утрачивают представления о времени и окружающей обстановке и имеют крайне скудные представления о собственной личности. Тяжесть распада интеллектуальных функций такова, что больные практически полностью утрачивают способность к суждениям и умозаключениям, вербальной коммуникации, теряют навыки психомоторики. Они не способны к самостоятельному существованию, нуждаются в постоянном уходе и надзоре.

На стадии тяжелой деменции неврологическая симптоматика достигает наибольшей выраженности. При сенильном типе БА она представлена подкорковыми нарушениями, обычно в виде так называемого сенильного тремора и старческих изменений походки (семенящая и шаркающая походка). При сенильной БА даже на этапе исходного состояния нет тех грубых неврологических расстройств (хвотательные и оральные автоматизмы, амиостатические синдромы или гиперкинезы), которые характерны для конечного этапа пресенильной БА.

На заключительном этапе тяжелого слабоумия (конечное или исходное состояние) разрушается вся психическая деятельность больных с пресенильным

типом БА: присутствуют тяжелые неврологические расстройства, множественные насильственные двигательные феномены, автоматизмы и примитивные рефлексy, насильственные гримасы плача и смеха, нередко – эпилептические припадки, развивается вынужденная («эмбриональная») поза и контрактуры. У больных с тяжелой сенильной деменцией конечный этап обычно формируется вслед за присоединением какой-либо соматической патологии, чаще всего пневмонии: на этом фоне быстро развивается кахексия, тяжелые дистрофические нарушения, эмбриональная поза.

Относительно часто на фоне клинически выраженной деменции (умеренной и тяжелой) возникают психотические расстройства (состояния спутанности сознания, сценические галлюцинаторные переживания, редуцированные делириозные или делириозно-аментивные синдромы), а также поведенческие нарушения (агрессия, двигательное беспокойство, тревога, насильственные крики, нарушение суточного ритма и др.). Как правило, психотические расстройства развиваются при присоединении дополнительных экзогенных факторов – чаще на фоне соматических заболеваний или после оперативных вмешательств, травм, медикаментозной или иной интоксикации и даже в результате психотравмирующих переживаний или резкой смены жизненного стереотипа.

Поведенческие и психопатологические расстройства, сопровождающие развитие деменции альцгеймеровского типа на разных стадиях ее формирования, имеют место у 50 % пациентов на том или ином этапе развития БА [9]. Выделяют следующие группы поведенческих и психопатологических расстройств, встречающихся у пациентов с БА:

- психотические (бредовые, галлюцинаторные и галлюцинаторно-бредовые) расстройства;
- аффективные расстройства (депрессивное настроение, тревога, дисфория, апатия, отсутствие мотиваций);
- собственно поведенческие нарушения (агрессия, блуждание, двигательное беспокойство, насильственные крики, неуместное сексуальное поведение и т. д.).

ТЕРАПИЯ

Современная патогенетическая терапия БА предусматривает сочетание компенсаторной (холинергической или глутаматергической) и нейропротективной нейротрофической методик медикаментозного воздействия (см. таблицу).

Основные направления в фармакотерапии БА традиционно основывались на доказательствах холинергической недостаточности, развивающейся в связи с прогрессирующей дегенерацией холинергических нейронов уже на ранних этапах развития болезни.

Таблица. Медикаментозная терапия БА			
Группы лекарственных средств	Препараты	Дозировка	
		начальная	максимальная
Ингибиторы холинэстеразы	Ривастигмин	3 мг/сут*	12 мг/сут*
	Экселон-пластырь	4,6 мг/сут+	9,5 мг/сут+
	Галантамин	8 мг/сут*	16-24 мг/сут*
	Донепезил	5 мг/сут	10 мг/сут
	Ипидакрин	20 мг/сут	60-80 мг/сут*
Глутаматергические средства (антагонисты NMDA-рецепторов)	Мемантин	5 мг/сут	20 мг/сут+*
Нейротрофические средства	Церебролизин	5 мл + 100 мл физ. р-ра в/в капельно	30 мл + 100 мл физ. р-ра в/в капельно
Нейропротекторы	Холина альфосцерат	1200 мг**	1200 мг**
	Ацетил-L-карнитин	500 мг	1500 мг**
Вазоактивные средства	Ницерголин	10 мг	30 мг**
	Кавинтон	10 мг	30 мг**

Примечания: + – в один приём; * – в два приёма; ** – в три приёма.

Доказано, что дефицит нейромедиатора ацетилхолина (АХ) лежит в основе проявлений когнитивной недостаточности и последующего формирования тотальной деменции. На основе этих данных были разработаны предпосылки холинергического направления терапии БА. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, а также с числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков – основных морфологических признаков БА. При БА утрачивается от 30 до 95 % холинергических нейронов, особенно в коре и гиппокампе. В настоящее время для преодоления холинергической недостаточности используются главным образом ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Наибольшую распространенность в последнее время приобрели ингибиторы АХЭ второго поколения: ривастигмин, галантамин и донепезил. Терапевтические эффекты этих препаратов, так же как и безопасность их применения у больных с мягкой и умеренной деменцией, обусловленной БА, были убедительно показаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях. Имеются также ограниченные доказательства эффективности ингибитора АХЭ первого поколения – ипидакрина.

В последние годы получены убедительные доказательства вовлечения в нейродегенеративный патологический процесс, лежащий в основе деменции альцгеймеровского типа, не только холинергической, но также и других нейротрансмиттерных систем, и в первую очередь – глутаматергической. Установлено, что при БА существенно снижено число глутаматных рецепторов в области гиппокампа – ключевой зоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа, причем уровень снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции. Разработана концепция глутамат-опосредованной эксайтотоксичности, и получены экспериментальные и нейропатологические данные, подтверждающие участие этого механизма в процессе нейродегенерации альцгеймеровского типа. Нейродегенерация, происходящая по механизму так называемой медленной (метаболической) эксайтотоксичности, развивается при нормальном содержании кальция, но в условиях снижения энергетического состояния клетки, а роль пускового механизма в этом случае играет нарушение АТФ-производящей функции митохондрий. Следствием этого процесса является снижение активности АТФ-зависимых ферментов, в частности Na^+/K^+ -АТФаз, которые выполняют функцию поддержания мембранного потенциала клетки. Нарушение этой функции даже при нормальной концентрации и активности возбуждающих аминокислот влечет за собой медленную деполяризацию клетки, что приводит к снятию магниевого блока у NMDA-рецепторов. Вслед за этим ионы кальция массированно проникают в нейроны, чем запускается каскад внутриклеточных нейродегенеративных реакций. Представленные выше данные позволяют считать глутамат и NMDA-рецепторы важными факторами, участвующими в патогенезе БА. В связи с этим применение высокоэффективных средств для лечения БА на основе лигандов глутаматергической системы стало в настоящее время одним из ведущих направлений в фармакотерапии БА.

Мемантин, активное вещество препарата Акатинол мемантин, является неконкурентным низкоаффинным антагонистом NMDA-рецепторов. Он позволяет физиологически активировать NMDA-рецепторы в процессе нейрональной передачи сигнала и одновременно блокирует обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию NMDA-рецепторов. Акатинол мемантин, применяемый на стадии мягкой и умеренной деменции, обес-

печивает симптоматическое улучшение когнитивных функций за счет того, что блокирует патологическую активацию NMDA-рецепторов, тем самым уменьшает последствия гиперактивации NMDA-рецепторов и связанный с этим неконтролируемый приток ионов кальция в постсинаптические нейроны. У больных с умеренно тяжелой и тяжелой деменцией мемантин способен вызывать позитивный симптоматический эффект на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов, способствуя улучшению моторных функций и поддержанию повседневной активности пациента.

На основе полученных в последнее десятилетие доказательств вовлечения в патогенез первичных нейродегенеративных заболеваний, и в первую очередь – БА, дефицита нейротрофических ростовых факторов (НРФ) разработана нейротрофическая стратегия терапии. Поскольку было установлено, что фактор роста нервной ткани (NGF) и некоторые другие НРФ препятствуют развитию нейроапоптоза, введение нейротрофинов было признано значимым направлением нейротропективной терапии БА, способной, с одной стороны, сохранять дегенерирующие холинергические нейроны, а с другой – усиливать функции еще сохранившихся нейронов. Открытие нейротрофических эффектов Церебролизина, сходных с активностью NGF, вызвало новый интерес к этому препарату. Церебролизин способен редуцировать процесс аномального амилоидогенеза, препятствовать активации клеток нейроглии и продукции воспалительных цитокинов, тормозить процесс нейроапоптоза, стимулировать производство стволовых клеток – предшественников нейронов, а также рост дендритов и формирование синапсов и таким образом препятствовать реализации различных патогенетических механизмов, ведущих к нейродегенерации и нейрональной гибели при БА [18]. Достоверные симптоматические эффекты курсовой терапии Церебролизином при лечении БА, так же как и безопасность его применения в высоких суточных дозах (20–30 мл в 100 мл физиологического раствора хлорида натрия по 20 в/в инфузий на курс), к настоящему времени доказана в ряде клинических плацебо-контролируемых исследований [17, 20].

Получены также доказательства болезнью-модифицирующего эффекта Церебролизина при применении повторных курсов терапии по указанной выше методике в течение длительного времени. Долговременная курсовая терапия Церебролизином позволяет замедлить течение нейродегенеративного процесса не только на стадии мягкой, но даже на этапе умеренной деменции. Применение Церебролизина не рекомендуется при наличии судорожной активности, психотических расстройств, а также на стадии тяжелой деменции.

В качестве средств нейротропективного лечебного воздействия могут применяться глиатилин и ацетил-L-карнитин. В качестве монотерапии они могут быть рекомендованы только для пациентов с мягкой деменцией (в виде чередующихся с ингибиторами холинэстеразы курсов лечения). Во всех остальных случаях они должны применяться только в качестве одного из компонентов комплексной патогенетической терапии, т. е. в сочетании с одним из ингибиторов холинэстеразы или мемантином.

Алгоритм проведения медикаментозной терапии БА представлен на рис. 1 и 2.

АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Ведение пациентов с БА, имеющих поведенческие и психопатологические симптомы, включает широкий диапазон психофармакологических средств и психосоциальной помощи больному и его семье. При назначении антипсихотической терапии необходимо

Рис. 1. Рекомендации по терапии БА [Гаврилова С.И. и соавт., 2007]

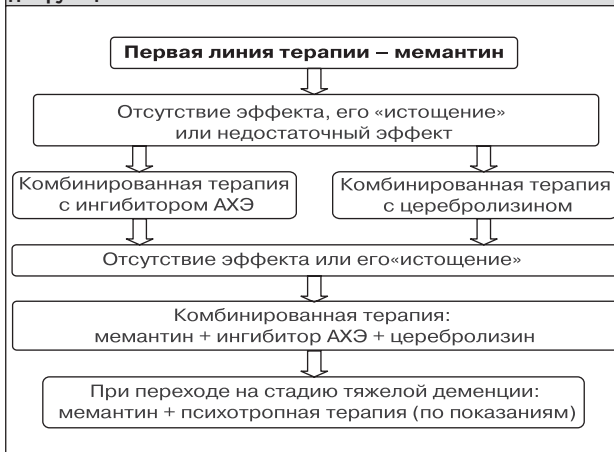


учитывать наличие у пациентов дефицитарности холинергической нейротрансмиттерной системы, вызванной самим нейродегенеративным процессом, в связи с чем у больных особенно часто возникают побочные эффекты от применения психотропных препаратов. К антихолинергическим эффектам психотропной терапии относятся запоры, нечеткость зрения, сухость во рту, задержка мочи, ортостатическая гипотензия, заторможенность, экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, дискинезия), а также резкое когнитивное ухудшение вплоть до развития спутанности сознания. Кроме того, пожилые больные часто склонны к падениям, а психотропные препараты, вызывающие заторможенность, ортостатическую гипотензию, экстрапирамидные симптомы, значительно увеличивают у них риск падений и соответственно – опасность переломов.

В терапии поведенческих и психотических симптомов деменции используется довольно широкий спектр психотропных препаратов: нейролептики, антидепрессанты, бензодиазепины, противосудорожные средства. Наиболее широко применяют нейролептические препараты. Однако серьезными недостатками традиционных (типичных) нейролептиков при лечении пациентов с БА является высокий риск развития необратимых или малообратимых экстрапирамидных симптомов, а также периферических и центральных антихолинергических нежелательных эффектов. По этой причине нейролептики следует использовать только для лечения тяжелых поведенческих или психотических симптомов, причем рекомендуется назначение только препаратов, не обладающих (или имеющих минимальные) антихолинергическими эффектами. Трициклические антидепрессанты таким больным противопоказаны. Бензодиазепиновые производные, в том числе гипнотики, можно назначать кратковременно (не более двух недель). При симптомах агрессии возможно назначение тиоридазина (20–100 мг/сут) в качестве монотерапии или в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). При симптомах депрессии и тревоги рекомендуются СИОЗС или пипразидол. При выраженном возбуждении и агрессии возможно кратковременное назначение галоперидола (в дозе 2,5 мг в/м два раза в сутки), но только в условиях стационара.

Атипичные антипсихотические препараты имеют значительное преимущество по сравнению с типичными нейролептиками, поскольку в низких, но кли-

Рис. 2. Схема терапии при пресенильной БА с моторными дисфункциями



нически эффективных для пожилых больных дозах они практически не вызывают экстрапирамидных побочных явлений. Атипичные нейролептики воздействуют на более широкий спектр психопатологических расстройств, включая аффективные нарушения, возбуждение, враждебность, а также собственно психотическую симптоматику. Причем низкие, но достаточные для достижения терапевтического эффекта у данной категории больных дозы атипичных антипсихотиков практически не вызывают антихолинергических и экстрапирамидных побочных эффектов. Рисперидон рекомендуется назначать в дозе от 0,5 до 1 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 1,5–2 мг/сут (в два приема). Кветиапин назначают в дозе от 25 до 300 мг/сут, оптимальная дозировка составляет 100–200 мг/сут (в два приема). Эти препараты назначают на три-четыре недели, после достижения терапевтического эффекта дозу постепенно (на протяжении одной-двух недель) снижают, а затем препарат отменяют. Если при отмене препарата или снижении его дозы симптоматика появляется вновь или усиливается, лечение следует продолжить в прежней дозе.

В последние годы накоплены данные о влиянии ингибиторов ХЭ и других холинергических агентов на поведенческие расстройства у пациентов с БА. По мнению J.L. Cummings и D.L. Kaufer [10], холинергическая терапия может обладать и психотропной активностью, что объясняют воздействием на паралимбические структуры лобных и височных долей мозга. Установлено, что ингибиторы ХЭ уменьшают поведенческие расстройства при БА, в т. ч. апатию, агитацию, а частично и психотические симптомы [10].

Уменьшение поведенческих и психотических расстройств (расторможенность, тревога и галлюцинации) было выявлено в процессе терапии такрином, применявшимся в суточных дозах от 40 до 160 мг [13, 16].

Rosler M. и соавт. (1999) обнаружили достоверное уменьшение депрессивных расстройств по сравнению с группой плацебо в группе больных, получавших ривастигмин в дозах от 6 до 12 мг/сут. В последующем двухлетнем открытом исследовании было установлено, что психопатологические расстройства продолжались и далее редуцироваться еще на протяжении года.

Терапевтическая эффективность галантамина в отношении психотических и поведенческих симптомов БА была изучена и в открытом исследовании, результаты которого показали, что уже к окончанию второго месяца лечения галантамином достоверно убывает тяжесть бредовых и аффективных расстройств, агрессивности, нарушений суточного ритма, 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 [2].

Изучение клинической эффективности холинергической терапии (на моделях риастигмина и ипидакрина) у больных с различной тяжестью БА показало, что терапия ингибиторами ХЭ благоприятно влияет на динамику выраженности поведенческих и психотических симптомов при БА. Сочетание антипсихотической терапии с патогенетическим медикаментозным воздействием ингибиторами ХЭ одновременно с коррекцией поведения улучшает и когнитивные функции пациентов с БА, тогда как применение только антипсихотической терапии негативно влияет на когнитивные функции таких больных и в меньшей степени (по сравнению с сочетанной терапией) редуцирует поведенческие и психотические симптомы у пациентов с деменцией [5].

При терапии мемантином, а также при комбинированной терапии мемантином и донепезилом у пациентов с БА отмечается позитивный эффект в отношении не только когнитивных расстройств, но и поведенческих нарушений, причем наиболее выраженный эффект был отмечен в отношении симптомов возбуждения/агрессии и раздражительности [3, 11]. Этот эффект мемантина оказался уникальным по сравнению с другими классами препаратов, применяемых для лечения поведенческих симптомов, сопутствующих деменции.

Таким образом, сама по себе адекватно применяемая, т. е. соответствующая приведенным выше стандартам лечения БА, патогенетическая терапия позволяет достоверно уменьшить выраженность наиболее частых поведенческих симптомов (агрессии и раздражительности) либо препятствовать их появлению у пациентов с БА на продвинутой стадии заболевания.

Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2007. – 359 с.
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера // Психиатрия. 2005. № 2. С. 39–47.
3. 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 неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 2. С. 72–76.

4. Калын Я.Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование): Дисс... д-ра мед. наук. М., 2001.
5. Колыхалов И.В., Рассадина Г.А. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении поведенческих и психотических расстройств у больных деменцией в условиях стационара // Психиатрия. 2009. № 1. С. 51–56.
6. Alzheimer A. A peculiar disease of the cerebral cortex (National Library of Medicine trans.) // *Allgemein Zeitschrift Psychiatr.* 1907. Vol. 64. P. 146–158.
7. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, D.C., 1994.
8. Berg L., McKee D.W., Miller J.P. et al. Neuropathological indices of Alzheimer's disease in demented and nondemented persons aged 80 years and older // *Arch. Neurol.* 1993. Vol. 50. P. 34–358.
9. Burns A., Jacoby R., Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease // *Br. J. of Psychiatr.* 1990. Vol. 157. P. 72–94.
10. Cummings J.L., Kaufer D.L. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // *Neurology.* 1996. Vol. 47. P. 876–883.
11. Gauthier S., Wirth Y., Mbbius 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. Vol. 20. P. 1–6.
12. Jellinger K.A., Baner C. Classification of dementias based on functional morphology. In: Jellinger K.A., Ladurner G., Windisch M. (eds.): *New trends in the diagnosis and therapy of Alzheimer's disease* – Wien-New York: Springer-Verlag, 1994. P. 9–39.
13. Kaufer D.I., Cummings J.L. Response of behavioural symptoms in Alzheimer's disease to tacrine [abstract] // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995. Vol. 7. P. 397.
14. McKhann G., Drachman D., Folstein M., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease // *Neurology.* 1984. Vol. 146. P. 939–944.
15. Mirra S.S., Hart M.N., Terry R.D. Making the diagnosis of Alzheimer's disease: a primer for practicing pathologists // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993. Vol. 117. P. 132–144.
16. Raskind M.A., Sadowsky C.H., Sigmund W.R., Beitler P.J., Auster S.B. Effects of tacrine on language, praxis and noncognitive behavioural problems in Alzheimer's disease // *Arch. Neurol.* 1997. Vol. 54. P. 836–840.
17. Reiner M., Brunnbayer M., Dunky A. et al. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia // *WMWien. Mod. Wochenschr.* 1997. Vol. 147. P. 426–431.
18. Rockenstein E., Mallory M., Mante M., et al. Effects of Cerebrolysin in Human APP Transgenic Animal Models of Alzheimer's Disease // *Neurobiol. Aging.* 2000. Vol. 21. P. 168.
19. Rbsler M., Anand R., Cicin-Sain A. et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial // *BMJ.* 1999. Vol. 318. P. 633–638.
20. Ruther E., Ritter R., Apecechea M. et al. Efficacy of the Peptidergic Nootropic Drug Cerebrolysin in Patients with senile dementia of the Alzheimer Type // *Pharmacopsychiatry.* 1994. Vol. 27. № 1. P. 32–40.