

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»**

На правах рукописи

Колыхалов Игорь Владимирович

Некогнитивные психические расстройства при болезни Альцгеймера:
эпидемиологические, клинико-психопатологические, прогностические и
терапевтические аспекты

Специальность: 14.01.06 – психиатрия (медицинские науки)

**Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Научный консультант: доктор
медицинских наук, профессор С.И.Гаврилова**

Москва 2016

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	18
1.1. Характеристика некогнитивных психических расстройств при болезни Альцгеймера	19
1.2. Терапия некогнитивных психических расстройств при болезни Альцгеймера.....	39
Глава 2. Материал и методы исследования.....	65
Глава 3. Структура контингента больных с деменцией и некогнитивными психическим расстройствами, находящихся в психиатрическом стационаре	97
Глава 4. Характеристика некогнитивных психических расстройств у пациентов с болезнью Альцгеймера.....	110
4.1. Частота и тяжесть некогнитивных психических расстройств в зависимости от типа болезни Альцгеймера и стадии заболевания	111
4.2. Психопатологическая характеристика некогнитивных психических расстройств у больных болезнью Альцгеймера	119
4.3. Клинико-патогенетические корреляции между различными некогнитивными психическими расстройствами и риск их развития на разных этапах течения болезни Альцгеймера.....	123
4.4. Психопатологическая структура, условия развития и прогноз развития состояния спутанности у больных болезнью Альцгеймера	133
Глава 5. Терапия некогнитивных психических расстройств при болезни Альцгеймера.....	143
5.1. Антипсихотическая терапия некогнитивных психических расстройств при болезни Альцгеймера	149
5.2. Поведенческие и антипсихотические эффекты холинергической терапии болезни Альцгеймера (сравнительное исследование).....	163
5.3. Влияние глутаматергической терапии на некогнитивные психические расстройства у пациентов с болезнью Альцгеймера.	179
5.4. Особенности терапии состояний спутанности у пациентов при болезни Альцгеймера	191
5.5. Алгоритм применения психофармакологической терапии у больных с некогнитивными психическими расстройствами при болезни Альцгеймера.....	194

Заключение	199
Выводы	219
Список литературы	225
Приложение 1. Шкала поведенческих расстройств при БА	
Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD)	270
Приложение 2. Шкала Neuropsychiatric Inventory (NPI)	275
Приложение 3. Клинический случай – 1.	286
Приложение 4. Клинический случай – 2.	292
Приложение 5. Клинический случай – 3.	298
Приложение 6. Клинический случай – 4.	303

Список сокращений

- АИОЗС – антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина
- АХЭ – ацетилхолинэстераза
- БА – болезнь Альцгеймера
- ДСГ – деменция сложного генеза
- ДТЛ – деменции с тельцами Леви
- МАО-А – моноаминоксидаза тип А
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НаССА – норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант
- ППСД - поведенческие и психические симптомы деменции
- СД – сосудистая деменция
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СмД – смешанная деменция
- ХЭ – холинэстераза
- ВЕНАВЕ-AD – Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (шкала поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера)
- BPRS - Brief psychiatric rating scale (краткая оценочная психиатрическая шкала)
- CGI – Clinical Global Impression (шкала общего клинического впечатления)
- CIBIC-plus - Clinician's Interviews-Based Impression of Change
- DAD – Disability Assessment for Dementia (шкала оценки инвалидизации при деменции)
- FDA – Food and Drug Administration
- GCP – Good Clinical Practice
- MMSE – Mini Mental State Examination (шкала минимальной оценки психического статуса)
- NPI – Neuropsychiatric Inventory (нейропсихиатрический опросник)
- NRS – Neurobehavioral Rating Scale (нейробихевиоральная рейтинговая шкала)
- NOSGER – Nurses Observation Scale for Geriatric Patients
- PSMS – Physical Self-Maintenance Scale
- SIB – Severe impairment battery (шкала оценки когнитивных функций при тяжёлой деменции)

Введение

Актуальность исследования. Сегодня исследования в области гериатрической психиатрии являются одним из приоритетных направлений в развитии медицинской науки и здравоохранения. Проведенные к настоящему времени эпидемиологические исследования и обзоры показали, что в связи с постарением населения возрастает распространенность в мировой популяции психических заболеваний, и особенно слабоумия [7, 11, 13, 17, 18, 19, 33, 35, 36, 51, 140], что в свою очередь сопровождается неуклонным ростом затрат здравоохранения и нагрузки на семьи пожилых пациентов [3, 41, 26, 43, 46, 47, 184, 256, 304].

Болезнь Альцгеймера (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых по своим медико-социальным последствиям заболеваний позднего возраста. Это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся ухудшением памяти, нарушением других высших корковых функций и утратой функциональных возможностей больных. Хотя заболевание известно уже более 100 лет, реальные шаги в изучении его нейробиологических основ и поиске методов патогенетической терапии стали активно предприниматься в мире только в последней четверти прошлого века.

В 2012 г., по данным Альцгеймеровской ассоциации в США, зарегистрировано 5,4 млн. пациентов с БА и ожидается, что к 2050 г. этот показатель приблизится к 16 млн. [57]. Распространенность БА увеличивается с возрастом от 1% для 60-64 лет, до 40% для лиц старше 85 лет [187]. Эпидемиологическое популяционное исследование, проведенное сотрудниками отдела по изучению болезни Альцгеймера НЦПЗ РАМН, показало, что 4,5 % населения Москвы в возрасте старше 60 лет страдают БА [4, 19]. Экстраполяция полученных при популяционном исследовании половозрастных показателей болезненности деменции на половозрастную структуру населения страны в целом позволила определить, что численность популяции больных деменцией составляет 1 млн. 240 тыс. человек, по прогнозу

она увеличится к 2020г. До 1 млн. 354 тыс. человек и составит 1% от общего населения России [1].

Выполненные ранее эпидемиологические исследования показали, что клинически значимые некогнитивные психические расстройства наблюдаются у 61,0% из общей популяции пациентов с деменцией [228]. Их распространенность у лиц с деменцией, находящихся в стационарах, увеличивается до 80% [333]. У 9 из 10 больных БА на протяжении заболевания развивается по крайней мере один психотический или поведенческий симптом, а у 75% пациентов появляется два или более таких симптомов [177, 332]. По данным разных авторов некогнитивные психические расстройства при БА представлены различными психопатологическими расстройствами и нарушениями поведения, которые признаются столь же значимыми для пациентов с БА, как и когнитивные нарушения. Некогнитивные психические расстройства являются источником значительного дистресса и снижения качества жизни как самих больных, так и лиц, ухаживающих за ними [12, 313].

Ожидается, что государственные расходы на пациентов с деменцией, в ближайшие годы утроятся, причем более 35% от ежегодных прямых затрат на уход за пациентом с БА будут связаны непосредственно с психотическими и поведенческими симптомами [353]. Таким образом, мероприятия, направленные на улучшение диагностики и лечения некогнитивных психических симптомов деменции могут оказывать огромное влияние как на самих пациентов и тех, кто ухаживает за ними, так и на общество в целом.

Лечение некогнитивных психических симптомов является важным, но сложным компонентом терапии БА, в первую очередь в связи с высоким риском развития серьезных побочных эффектов антипсихотической терапии. Проблема разработки стандарта безопасной терапии поведенческих и психопатологических расстройств у больных БА требует своей дальнейшей разработки.

Актуальность совершенствования диагностики и лечения некогнитивных психических расстройств при БА определяется все возрастающей социальной

значимостью деменций позднего возраста и БА, в частности, обусловленной необходимостью обеспечения большого объема медико-социальной помощи этому контингенту больных.

Степень разработки темы исследования. Судя по материалам современных исследований, представленных в доступных публикациях, целый ряд проблем, связанных с изучением некогнитивных психических симптомов при БА требует дальнейшей разработки [61, 62, 90, 144].

Несмотря на то, что поведенческие и психопатологические симптомы почти всегда присутствуют на разных этапах деменции, эти расстройства практически не отражены в современных классификациях. Основные критерии диагностики деменции согласно DSM-IV и МКБ-10 включают: постепенное развитие множественного когнитивного дефицита, определяющегося нарушениями памяти и, по крайней мере, еще одной из когнитивных функций, вызывающего снижение уровня социального и повседневного функционирования по сравнению с предыдущим уровнем его функционирования [58]. Наличие или отсутствие клинически значимых поведенческих нарушений и психотических симптомов может быть указано дополнительным кодом, но при этом указания на их диагностические признаки отсутствуют.

Все имеющиеся в настоящее время данные о распространенности поведенческих расстройств у пациентов БА и их большой медико-социальной значимости были получены за рубежом [262, 316, 329, 345]. В отечественной литературе такого рода данные либо отсутствуют, либо касаются только отдельных психопатологических расстройств (например, депрессивных или бредовых), как правило, изучавшихся в ограниченных выборках [36, 50]. Таким образом, проблема распространенности всего спектра некогнитивных психических расстройств в российской популяции больных БА требует своего изучения.

Правильная идентификация и психопатологическая оценка некогнитивных психических расстройств является важной частью

клинического подхода как при изучении БА, так и при ведении таких пациентов в медицинской практике. Несмотря на попытки группировки различных некогнитивных симптомов в кластеры (для облегчения клинико-диагностических исследований), до сих пор еще нет устоявшейся классификации поведенческих и психопатологических расстройств при БА. С другой стороны, несмотря на создание многочисленных оценочных шкал (BEHAVE-AD, NPI) для измерения частоты и тяжести некогнитивных психических расстройств, их клиническая типология и прогностическая значимость остается практически не разработанной. Высокая степень клинического опыта до сих пор имеет решающее значение, как для выявления, так и для определения подходов к лечению некогнитивных психических расстройств при БА.

Проблема острых психозов у больных БА, протекающих с картиной спутанности сознания, остается до сих пор мало разработанной. В частности имеются лишь ограниченные данные об их психопатологической структуре, условиях их развития и прогностической значимости, а также рациональных терапевтических подходах к ведению таких больных [22, 23, 31].

Патогенез некогнитивных психических расстройств также остается не вполне ясным. Предположительно они представляют собой результат сложного взаимодействия психологических, социальных и биологических факторов. Оптимальным подходом в лечении некогнитивных психических расстройств при БА признается сочетание немедикаментозных методов и различных фармакологических стратегий. Нефармакологические вмешательства как первый этап лечения для поведенческих и психопатологических симптомов при БА подробно обсуждаются в литературе, однако исследователи признают низкое качество подтверждающих доказательств в пользу того или иного терапевтического подхода [63].

Учитывая особую «фрагильность» (хрупкость) по отношению к психотропным препаратам пожилых и стариков вообще, а пациентов с нейродегенеративной патологией в максимальной степени, задача разработки

эффективной и вместе с тем безопасной терапии некогнитивных психических расстройств при БА приобретает особую актуальность и огромную практическую значимость. В многочисленных монографиях и руководствах по психогериатрии приводятся рекомендации по применению для лечения таких расстройств различных классов препаратов, в частности нейролептиков, противосудорожных препаратов, антидепрессантов, транквилизаторов, ингибиторов холинэстеразы, и модуляторов N-метил-D-аспартатных-рецепторов, но нет четких рекомендаций по их использованию, а нередко соответствующие рекомендации основываются на местных приверженностях к той или иной фармакотерапии. Однако, единый терапевтический подход в лечении некогнитивных симптомов деменции до сих пор не разработан.

Полагают, что атипичные антипсихотические препараты являются эффективными при непродолжительных курсах лечения агрессивного поведения и при выраженных психотических симптомах у пациентов с БА. При этом отсутствуют убедительные доказательства в пользу конкретных терапевтических стратегий при лечении тех или иных психопатологических расстройств, а также неясно, есть ли необходимость в долгосрочной терапии этими препаратами. Накопленная к настоящему времени определенная доказательная база как в отношении эффективности, так и ключевых негативных событий, связанных с применением антипсихотической терапии у больных БА до сих пор не привели к выработке конкретных практических рекомендаций по терапии некогнитивных психических расстройств при БА.

Таким образом, существует настоятельная необходимость в дальнейшем исследовании проблемы некогнитивных психических расстройств при БА как в плане уточнения их психопатологических характеристик и условий развития, так и в определении клинико-патогенетических корреляций с когнитивными расстройствами, составляющими «ядро» клинической картины БА. Требуют разработки алгоритмы лечения поведенческих и психопатологических расстройств, что позволит значительно улучшить контроль над некогнитивными симптомами деменции и тем самым облегчить бремя болезни

как для самих пациентов, так и для лиц, ухаживающих за ними и тем самым предотвратить или отсрочить необходимость госпитализации.

Цели и задачи. Цель исследования: определить спектр психотических и поведенческих симптомов, возникающих в течении БА, установить их частоту, условия развития и прогностическую значимость, а также разработать рациональные подходы к их лечению.

Задачи:

1. Путем сплошного клинико-эпидемиологического исследования определить удельный вес и психопатологическую структуру некогнитивных психических расстройств в невыборочном контингенте больных психиатрического стационара, страдающих деменцией.

2. Определить частоту и психопатологическую структуру некогнитивных психических расстройств в когорте пациентов с БА, длительно наблюдающихся в отделении болезни Альцгеймера отдела ФГБНУ НЦПЗ.

3. Установить условия развития и прогностическую значимость некогнитивных психических расстройств на разных этапах течения БА.

4. Разработать рациональные подходы к проведению антипсихотической терапии некогнитивных психических расстройств при БА.

5. Установить влияние разных видов патогенетической терапии как на некогнитивные психические расстройства, так и на прогрессирование когнитивного и функционального дефицита у больных с БА, в частности:

провести сравнительный анализ терапевтических эффектов разных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и мемантина в отношении поведенческих и психопатологических расстройств при БА.

6. Разработать алгоритм проведения антипсихотической и патогенетической терапии при лечении БА, протекающей с поведенческими и психопатологическими расстройствами.

Научная новизна. Впервые в России проведена клинико-эпидемиологическая оценка частоты и структуры некогнитивных психических расстройств в контингенте больных с деменцией, находящихся в

психиатрическом стационаре. Получены новые данные о частоте поведенческих и психопатологических расстройств при различных типах деменции в пожилом возрасте.

Впервые с использованием единого инструмента оценки обследована большая когорта пациентов с некогнитивными психическими расстройствами на разных этапах течения БА, что позволило установить особенности динамики и прогностическую значимость изучаемых расстройств у данной категории больных. В отличие от ранее опубликованных исследований [71, 93, 124, 240, 304, 362] проведенный в настоящей работе клинический анализ некогнитивных психических расстройств позволил впервые установить гетерогенность этих симптомов при БА, выявить взаимосвязь между различными поведенческими и психопатологическими симптомами, а также определить особенности спектра указанных психопатологических расстройств и их представленность при различных клинических типах БА.

В большинстве предшествующих исследований состояния спутанности сознания изучались либо в общей популяции пожилых пациентов, либо только среди пациентов соматического стационара [31, 23, 25, 42, 75, 176, 209]. В настоящем исследовании были получены новые данные о частоте состояний спутанности у пациентов с БА, находящихся на лечении в психиатрическом стационаре, определена их частота, разработана их клиническая типология, а также установлены основные причины и условия развития состояний спутанности при БА и их прогностическая значимость.

Проведенные ранее исследования показали, что использование нейролептиков для лечения поведенческих и психотических симптомов при БА мало эффективно и имеет высокий риск нежелательных явлений, что стало поводом для разработки безопасных и эффективных фармакологических и нефармакологических подходов для этой группы пациентов. [90, 199, 232, 330]. В настоящем исследовании были впервые разработаны рациональные подходы к проведению как собственно антипсихотической, так и патогенетической терапии у больных БА, имеющих не только когнитивные, но и разной степени

выраженные некогнитивные психические расстройства (в том числе, состояния спутанности сознания) с учетом их психопатологической структуры и тяжести, а также в зависимости от стадии болезни, на которой они возникают.

Теоретическая значимость исследования. Полученные результаты вносят вклад в развитие геронтопсихиатрии, устанавливая взаимосвязи между течением нейродегенеративного процесса и развитием различных некогнитивных психических расстройств. Исследование клинко-патогенетических корреляций между поведенческими и психопатологическими симптомами БА позволило показать их неоднородность по психопатологической структуре, времени манифестации и течению, а также по взаимосвязи с когнитивными расстройствами, характерными для прогрессирующего нейродегенеративного процесса. Разработанная методика комплексной терапии некогнитивных психических расстройств у больных БА позволяет более эффективно купировать поведенческие и психотические симптомы деменции и кроме того улучшать их когнитивное функционирование.

Практическая значимость исследования заключается в решении проблемы диагностики и терапии поведенческих и психопатологических расстройств при БА, что способствует их более раннему выявлению, своевременному оказанию адекватной комплексной психофармакологической помощи и выбору соответствующих терапевтических схем в зависимости от психопатологической характеристики некогнитивных психических расстройств и стадии заболевания. В свою очередь, данные комплексные методы терапии позволят повысить качество жизни пациентов БА, уменьшить нагрузку на лиц, ухаживающих за больными и снизить потребность в их госпитализации, что приведет к значительному уменьшению социального и экономического бремени деменции для общества в целом. В результате исследования разработаны алгоритмы проведения комплексной терапии некогнитивных психических расстройств на разных этапах течения БА, которые могут быть использованы в практической каждодневной работе врачей психиатров,

неврологов и научных сотрудников, практикующих в области психического здоровья, а также в программах постдипломного образования врачей психиатров.

Методология и методы исследования. Настоящее исследование выполнялось в период с 2002 по 2014 гг. в отделении болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств отдела гериатрической психиатрии (руководитель – доктор медицинских наук, профессор С.И.Гаврилова) ФГБНУ НЦПЗ (директор – доктор медицинских наук, профессор Т.П. Ключник) и на базе ГБУЗ Психиатрическая клиническая больница №15 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.С. Кононец) на основании договора о научно-практическом сотрудничестве.

Общая выборка, включенных в исследование больных, объединяет 106 пациентов выявленных в гериатрических отделениях психиатрической клинической больницы №15 методом сплошного эпидемиологического обследования 149 пожилых пациентов, находившихся в апреле 2010 на стационарном лечении и клиническую когорту из 255 больных, сформированную как из числа амбулаторных пациентов, наблюдавшихся в отделении болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, так и пациентов, госпитализированных в геронтопсихиатрические отделения ГБУЗ Психиатрическая клиническая больница №15 Департамента здравоохранения г. Москвы.

При планировании и проведении данного исследования в качестве основных методов выбраны психопатологический, психометрический и клинико-эпидемиологический. Клиническая и эпидемиологическая выборки больных были распределены в зависимости от этапов течения слабоумливающего процесса, что позволило проследить динамику некогнитивных психических расстройств от ранней стадии заболевания (мягкая

деменция) до стадии тяжелой деменции, на которой происходит, практически полный распад психической деятельности.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Некогнитивные психические расстройства являются частым структурным компонентом деменции. Более чем у половины (54,7%) пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в гериатрические отделения психиатрического стационара обнаруживаются некогнитивные психические расстройства. Наиболее часто эти расстройства выявляются при БА и смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции (соответственно у 69,7 и 68,0% больных), тогда как при деменции сложного генеза (например, при сочетании сосудистого и травматического или токсического поражения головного мозга) и при сосудистой деменции поведенческие и психопатологические симптомы встречаются значительно реже (соответственно у 31,2 и 40,6% больных).
2. Некогнитивные психические расстройства при БА характеризуются патогенетической и клинической неоднородностью.
 - 2.1. Спектр выявляемых некогнитивных психических расстройств очень широк: от бредовых, депрессивных, тревожных расстройств и нарушений сознания до разного рода поведенческих нарушений (агрессия, раздражительность, расторможенность, аберрантное моторное поведение и т.п.)
 - 2.2. Частота психопатологических и поведенческих симптомов при БА имеет различные корреляционные связи с прогрессированием тяжести деменции. Частота бредовых, депрессивных и тревожных психопатологических расстройств снижается по мере прогрессирования заболевания от мягкой к тяжелой стадии деменции. Частота большинства поведенческих симптомов, напротив, значимо возрастает по мере нарастания слабоумия.
 - 2.3. Патогенетические механизмы некогнитивных психических расстройств также неоднородны. Развитие поведенческих

расстройств, коррелирующих с прогрессированием деменции, обусловлено преимущественно последствиями дегенерации и последующей гибели нейронов (в первую очередь в области лобных долей мозга). Различные собственно психопатологические расстройства (депрессия, тревога, бред) не столь жестко детерминированы нейродегенеративным процессом, а имеют более сложные патогенетические механизмы, которые опосредованы сочетанием как эндогенных и личностных радикалов, так и их эксацербацией под влиянием развивающегося органического церебрального процесса.

3. Состояния спутанности сознания у больных БА встречаются с частотой от 22% в стационарном, до 24% в амбулаторном контингенте. Чаще всего они определяются синдромом амнестической и/или конфабуляторной спутанности и также развиваются по неоднородным патогенетическим механизмам. В качестве факторов риска их развития чаще всего выступают более поздний возраст, более продвинутая стадия заболевания, декомпенсация соматической патологии или присоединение интеркуррентных заболеваний.
4. Разработанные алгоритмы лечения некогнитивных психических расстройств при БА, предполагают дифференцированный подход, зависящий как от стадии деменции, так и от характера и тяжести поведенческих и психотических симптомов, в ее структуре.

Степень достоверности научных положений и выводов обеспечивается тщательным изучением репрезентативного клинического материала и комплексностью методов исследования (клинико-эпидемиологического; психопатологического и психометрического, дополненного данными нейротомографического (МРТ головы), сомато-неврологического и лабораторных исследований; статистического) и их адекватностью поставленным задачам.

Апробация результатов исследования. Основные положения и результаты диссертации были представлены на 9-й Международной Конференции БА/БП (9th International Conference AD/PD), 11- 15 марта 2009 (Прага, Чехия), на Научно-практической конференции «Геронтопсихиатрия: клинический, социальный и судебно-психиатрический аспекты», 3-4 мая 2011 (г. Тверь), на III Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2011», 2-3 июня 2011 г. (г. Москва), на 11-ой Международной конференции БА/БП (11 International Conference AD/PD), март 2013 (Флоренция, Италия), на XII республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии», 30 мая 2013 (Витебск, Белоруссия), на I Съезде «Ассоциации специалистов, работающих в сфере психического здоровья», 6-7 июня 2013 (г. Алматы, Казахстан), на научно-практической конференции с международным участием «Достижения в нейробиологии и терапии болезни Альцгеймера», 06 декабря 2013 (г. Москва), на VI Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2014», 9-10 июня 2014 (Москва), на научно-практической конференции для психиатров Москвы и Московской области «Актуальные проблемы геронтопсихиатрии», 3 октября 2014, на 11-ой междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения», 7 февраля 2015 (Москва), на XVI Съезде психиатров России, 23-26 сентября 2015 (г. Казань), на Научно-практической конференции с международным участием «Развитие общественно-ориентированной психиатрии», 8-9 октября 2015, (г. Алматы, Казахстан), на научно-практической конференции «Додементные нейрокогнитивные расстройства: современная диагностика и терапевтические подходы», 13 ноября 2015 (г. Москва), на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 11-14 апреля 2016 (г. Москва).

Апробация диссертации состоялась 21 апреля 2016 г. На межотделенческой конференции в ФГБНУ НЦПЗ.

Внедрение результатов исследования. Основное содержание, результаты исследования и выводы отражены в 41 публикациях (из них - 23 статьи в рецензируемых научных журналах). Разработанные в исследовании

диагностические и терапевтические подходы внедрены в практическую деятельность психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева (г. Москва), в работу психиатрической клинической больницы № 15 (г. Москва), в работу городской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кащенко (г. Санкт-Петербург), в работу частной психиатрической клиники «Феникс» (г. Ростов-на-Дону), в работу городского гериатрического медико-социального центра (г. Санкт-Петербург), в учебный процесс на кафедре психиатрии РМАПО.

Личный вклад автора в работу. Лично автором проведено эпидемиологическое обследование 106 больных, психиатрического стационара с деменцией различного генеза и проведена клиническая часть исследования 182 больных, которые обследованы в соответствии с современными диагностическими критериями БА. Автором разработана программа исследования, проведен психопатологический и количественный анализ в зависимости от типа БА и стадии деменции, на основании этих данных проведена статистическая обработка результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 308 страницах машинописного текста (основной текст 269 страниц, приложение- 39 страниц) и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Библиографический указатель содержит 380 наименований (из них 53 – отечественных, 327- иностранных). Приведено 40 таблиц, 40 рисунков и 4 клинических наблюдения.

Глава 1.

Обзор литературы

Кроме когнитивных нарушений у больных БА отмечаются различные некогнитивные психические расстройства. Еще Алоис Альцгеймер, в своем первоначальном докладе описал 51-летнюю женщину, у которой на фоне прогрессирующего ухудшения памяти появились бредовые расстройства и слуховые галлюцинации. Пациентка подозревала мужа в неверности, считала, что врач и другие окружающие ее люди пытались ее убить, испытывала слуховые галлюцинации. Со времени первого описания психопатологических симптомов при БА они признавались одними из основных клинических проявлений заболевания, но им незаслуженно уделялось меньше внимания, чем когнитивным нарушениям.

С клинической точки зрения деменция представляет собой сочетание дефицита когнитивных функций, нарушений поведения, а также соматических и неврологических симптомов. Эмоционально-волевые расстройства, изменения личности, бред и галлюцинации для нозологической диагностики деменции имеют второстепенное значение [204]. Развитие поведенческих и психотических симптомов ассоциируется с худшим прогнозом и более быстрым прогрессированием деменции [268, 367], а также значительно увеличивает прямые и косвенные затраты на уход. Появление поведенческих симптомов при деменции приводит к эмоциональному дистрессу у ухаживающих лиц [299] и является значимым предиктором в снижении функциональной активности пациентов [317].

По мнению С. Steele и соавт. [343], некогнитивные симптомы представляют гораздо больший фактор риска госпитализации больных БА, нежели когнитивные нарушения. Психотические и поведенческие симптомы приводят к удлинению госпитализации пациентов с деменцией [321]. Агрессия и другие поведенческие симптомы (бесцельная активность, попытки ухода из дома, перебирание вещей) заметно ухудшают качество жизни как самих

пациентов, так и ухаживающих за ними лиц [250, 299]. И, наконец, поведенческие и психопатологические расстройства у больных деменцией статистически достоверно увеличивают расходы на их содержание [139, 171, 253]. Ожидается, что государственные расходы на пациентов с деменцией, в ближайшие годы утратятся [357] и более 35% от ежегодных прямых затрат на уход за пациентом БА будут связаны непосредственно с психотическими и поведенческими симптомами [353]. Таким образом, мероприятия, направленные на диагностику и 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.

Клинически значимые некогнитивные психические расстройства наблюдаются у одной трети из всех пациентов с деменцией [212]. Их распространенность увеличивается почти до 80% у лиц с деменцией, находящихся в домах интернатах [234, 330]. Некогнитивные психические расстройства, сопровождающие развитие деменции на разных этапах ее формирования, имеют место у 60% пациентов с БА [229]. У 48% пациентов с БА, по крайней мере, один поведенческий симптом выявляются при первичном обращении, а у 83% больных – при дальнейшем наблюдении [318].

1.1. Характеристика некогнитивных психических расстройств при болезни Альцгеймера

Выделяют следующие группы некогнитивных психических расстройств, встречающихся при болезни Альцгеймера: психотические (бредовые, галлюцинаторные и галлюцинаторно-бредовые) расстройства; аффективные симптомы (депрессивное настроение, апатия, отсутствие мотиваций), а также собственно поведенческие нарушения (агрессия, блуждание, двигательное беспокойство, насильственные крики, неуместное сексуальное поведение и т.д.)

Весной 1996 года 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 [202].

Интересные данные были получены в исследовании В.С. Jost и ГТ. Grossberg [188] 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 2 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 2 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 постановки диагноза.

Систематизация встречающихся при деменции психотических расстройств связана с определенными трудностями из-за их атипичного и рудиментарного характера. Психотические нарушения при БА представлены бредовыми расстройствами и галлюцинациями, которые появляются на фоне деменции. По данным S.A. Ropacki и D.V. Jeste [303] распространенность бредовых расстройств у больных БА колеблется в диапазоне от 9 до 63%, при

среднем значении 36%, а галлюцинаторных расстройств – от 4 до 41%, при среднем значении 18%.

Большую группу психотических нарушений составляют бредовые расстройства. Они отличаются исключительной непродуктивностью и однообразием, что обусловлено прогрессирующим слабоумием, на почве которого они возникают. Преобладают идеи ущерба и особенно характерные для больных старческого возраста идеи воровства и ограбления; но встречаются иногда и преходящие идеи ревности, преследования, отношения и отравления. Бредовые расстройства носят в основном интерпретативный характер, по мере углубления слабоумия они становятся все более отрывочными, скудными и постепенно исчезают. Описанные бредовые симптомы возникают, как правило, (в четырех из пяти случаев) в течение первых двух лет заболевания. По мнению Э.Я. Штернберга [53] они являются типичной формой психотических расстройств на начальном этапе развития сенильной деменции.

Ряд авторов пытались классифицировать бредовые расстройства при деменции [110, 185]. Так, J.Cummings [110] выделил четыре типа бредовых расстройств у пациентов с деменцией: 1) простой персекуторный бред, 2) сочетанный (комплексный) персекуторный бред, 3) грандиозный бред и 4) бред, связанный с определенными неврологическими дефектами. Простой персекуторный бред, по мнению автора, состоит из элементарных неструктурированных идей, например, убеждения в том, что имущество или деньги крадут или в том, что супруг изменяет. Простой бред чаще встречается при БА и сосудистой деменции. Сочетанный бред имеет более устойчивую структуру, он связан с реальностью, хотя и искажает ее. Примеры сочетанного бреда, которые приводят авторы, включают представления больных о том, что по радио или телевидению к ним идут сообщения, уличные огни направлены на них, что люди вокруг говорят о них или замышляют заговор, хотят лишить их дома и т.п. Этот вариант бреда выявляется у больных с печеночной и посттравматической энцефалопатией, болезнью Паркинсона и идиопатической

кальцификацией базальных ганглиев. Грандиозный бред встречается у больных с деменцией исключительно редко. Бредовые симптомы, связанные с определенными неврологическими дефектами, отмечаются в период восстановления после острых мозговых повреждений, например, при посттравматической энцефалопатии или цереброваскулярном заболевании.

А. Burns и соавт. [83], исследовав 178 пациентов с БА, сообщили, что самым распространенным был бред ущерба, затем подозрительность (больные считали, что за ними следят или подозревали супруга в измене). Эти бредовые расстройства были классифицированы как простые. Другие бредовые идеи, например, убеждение, что были сожжены животные или пациент стал отцом в 90 лет; не могли быть сгруппированы согласно классификации J.Cummings. А. Burns и соавт. [83] используя классификацию J.Cummings, разделили бредовые расстройства при БА на две категории: простые бредовые идеи и сложные или причудливые бредовые идеи.

Е.Н. Rubin [309] обследовав 110 пациентов с БА, выявил бредовые расстройства у 31% больных. Наиболее распространенным был бред ущерба – 28%. Бредовая подозрительность отмечалась у 9% больных, более сложные и систематизированные бредовые идеи – у 3,6% пациентов.

По общему мнению исследователей, большинство бредовых расстройств при БА являются простыми и наиболее часто представлены бредовыми идеями ущерба или отношения. Сложные, нелепые или систематизированные бредовые расстройства, хотя и отмечаются у больных БА, но встречаются относительно редко.

Галлюцинаторные расстройства также нередко сопровождают развитие деменции при БА. Галлюцинации, в отличие от бредовых расстройств, менее распространены при БА, но также являются предвестниками утяжеления деменции. По данным А. Burns и соавт. [83] несколько чаще встречаются зрительные, нежели слуховые галлюцинации: соответственно в 13% и 10% случаев. Наличие галлюцинаций сопряжено с риском госпитализации и повышенной смертностью больных БА [317].

Зрительные галлюцинации – наиболее частое проявление психотических расстройств *при деменции с тельцами Леви* (ДТЛ) и они имеют место у 76% больных [54]. Они носят характер истинных галлюцинаций, часто индифферентных по содержанию. Пациенты видят животных, знакомых или незнакомых людей (иногда умерших родственников), реже неодушевленные предметы. Видения могут быть статичными либо движущимися, обращающимися к пациенту, но чаще хранящими молчание [28]. Нередко у больных наряду со зрительными галлюцинациями присутствуют иные обманы восприятия или бредовые расстройства (например, бред преследования).

Эпизоды спутанности наблюдаются в различные сроки заболевания, но чаще на поздних этапах деменции. Спутанность (синоним – делирий) – остро развивающееся обычно на фоне нарушения сознания, потенциально обратимое состояние когнитивной недостаточности, сопровождающееся дезориентировкой в окружающей обстановке, во времени, а иногда и в собственной личности, снижением концентрации внимания, нарушением непосредственного запоминания и цикла сон-бодрствование, гипо- или гипердинамией и выраженной изменчивостью состояния на протяжении суток. Спутанность – мультифакторное расстройство, возникающее при сочетании нескольких факторов риска: пожилой и особенно старческий возраст, предшествующее нейродегенеративное или сосудистое заболевание головного мозга, множественная соматическая патология, полифармация и др. По мнению А.В. Медведева [30], по мере старения спутанность все более вытесняет другие потенциально обратимые (так называемые функциональные) психические расстройства. У «очень старых» людей (85—90 лет и более) это расстройство оказывается едва ли не единственной разновидностью психотических нарушений. Спутанность самым непосредственным образом связана с процессом не только церебрального старения, но и старения других органов и организма в целом. Она может возникать как при преимущественно свойственных старению церебральных заболеваниях, так и при множестве соматических заболеваний, чаще всего развивающихся в старости. Деменция –

один из главных факторов риска развития состояния спутанности в позднем возрасте. По данным литературы состояние спутанности у пожилых пациентов со слабоумием, поступивших в стационар, отмечается в 22-89 % случаев [138]. С другой стороны, установлено, что спутанность коррелирует с повышенным риском последующего развития слабоумия. Деменция выявляется в 25-50% случаев спутанности, а наличие деменции в свою очередь увеличивает риск развития спутанности в 2-3 раза. Так, по данным Margiotta A. и соавт. [235] обследовавших когорту пожилых людей в возрасте 65 лет и старше (330 набл.) пациенты со спутанностью составили 19,1% от общей численности когорты больных, причем у 41,0% больных со спутанностью диагностировалась деменция. Наиболее высока (до 40%) вероятность возникновения спутанности при БА. При сосудистой деменции состояния спутанности наблюдается в два раза реже (около 20%) [30]. По степени тяжести спутанность при деменциях представлена в широком диапазоне – от остро развивающейся амнестической дезориентировки до тяжелых состояний расстройства сознания (делирий, аменция). По данным А.В. Снежневского, [49] возникновение спутанности при сенильной деменции альцгеймеровского типа примерно в 65% случаев связано с присоединением различных экзогенных факторов (соматические заболевания, медикаментозная или иная интоксикация) или психогений (резкая смена жизненного стереотипа). В большинстве случаев появление расстройств сознания заметно ухудшает течение заболевания, т.е. ускоряет прогрессивность деменции и утяжеление корковой очаговой симптоматики [53, 143].

Установлено, что частота спутанности возрастает по мере ухудшения когнитивного функционирования и увеличения возраста больных [326]. Однако не ясно, выявляет ли спутанность уже существовавшее ранее слабоумие или она усиливает когнитивную недостаточность и тем самым способствует развитию деменции.

По данным M.G.Cole [100] спутанность сознания часто возникает на фоне обострения соматических заболеваний, это объясняет широкую

распространенность (более, чем у 50%) состояний спутанности у пациентов соматических стационаров. Указывают, что изменения психического состояния могут выступать как индикаторы тяжести основного соматического заболевания, особенно в старческом возрасте, когда спутанность часто оказывается наиболее ранним проявлением инфекционного заболевания или ишемической болезни сердца [368]. По мнению P.G. Jarrett и соавт. [183], пожилые пациенты наиболее подвержены состояниям спутанности из-за имеющихся у них когнитивных нарушений, множественных коморбидных заболеваний, а также приема большого количества медикаментозных средств. Авторы отмечают, что состояния спутанности могут приводить к серьезным осложнениям (пролежни, функциональное ухудшение), увеличивая сроки пребывания в стационаре и риск последующего прогрессирования слабоумия и показателей смертности. По мнению авторов, примерно две трети состояний спутанности сознания развиваются на фоне деменции, но эти два расстройства, как правило, можно разграничить, т.к. в клинической картине симптомы спутанности обычно преобладают.

Клиническая картина спутанности складывается из сочетания следующих остро развивающихся и флюктуирующих признаков [30, 244]: помрачение сознания различной тяжести; расстройство внимания; дезориентировка во времени и месте; нарушения памяти; расстройство понимания ситуации и своего состояния; психомоторные и речевые расстройства; нарушения цикла сон-бодрствование; эмоциональные, иллюзорно-галлюцинаторные и бредовые расстройства.

По данным В. Risberg и соавт., [295] одним из наиболее частых проявлений спутанности при деменциях является тревога, которая сочетается с раздражительностью, психомоторным возбуждением, ажитацией, патологическими криками и т.п. Выражением тревоги при спутанности может быть постоянное переключивание вещей, стереотипное пение, повторяющиеся похлопывания или повторение одних и тех же вопросов о предстоящих событиях.

Как постоянный симптом спутанности описывается нарушение цикла «сон-бодрствование» с расстройством ночного сна и выраженной сонливостью днем. При этом ночью проявления спутанности, как правило, усиливаются [30].

Различают три основных типа спутанности – гиперактивный, гипоактивный и смешанный [223]. Гиперактивный тип характеризуется преобладанием общего и речевого возбуждения с бесцельным поведением типа блуждания или стереотипными движениями и психотическими расстройствами. Возможны довольно глубокие «светлые» интервалы, в течение которых больные могут вести себя адекватно и даже элементарно себя обслуживать. Эта, обычно прогностически благоприятная разновидность спутанности, чаще встречается у относительно нестарых больных. У пациентов с гиперактивным типом делирия более выражены галлюцинаторные, бредовые и иллюзорные расстройства, нарушения суточного ритма сна-бодрствования и колебания настроения по сравнению с больными с гипоактивным типом спутанности [245, 246]. Гипоактивный тип отличается преобладанием аспонтанности, резкой истощаемости с молчаливостью или эпизодами малопонятной тихой и быстро угасающей речи (вплоть до мутизма). Послабления (дневные) симптоматики обычно мало выражены. У больных значительно нарушен аппетит, они не контролируют тазовые функции. Эта разновидность спутанности прогностически менее благоприятна и в своей крайней степени по существу представляет собой, так называемый терминальный (предсмертный) делирий. Чем больше возраст пациентов, тем вероятнее развитие гипоактивного типа спутанности. Наиболее распространенный тип спутанности – смешанный, при котором эпизоды гипоактивности сменяются периодами возбуждения. В исследовании А. Margiotta и соавт. [235] гиперактивный тип спутанности выявлялся у 41,0% больных; гипоактивный у 11,0% и смешанный тип у 48,0%.

Симптомы депрессии часто маскируются слабоумием и пациент в силу когнитивных расстройств не может высказать жалобы на печаль, удрученность, безнадежность, потерю самоуважения [282]. Вместо этих симптомов может

присутствовать ангедония, соматическая озабоченность и тревога, напряжение, паника или беспокойство.

Депрессивные симптомы имеют высокую распространенность у пациентов с БА (более 50%) и их присутствие связано с серьезными негативными последствиями для пациентов и лиц, ухаживающих за ними. Депрессия может, как предшествовать клинической картине БА в течение многих лет, так и возникать в период дебюта БА, хотя этиология и патогенез депрессии при БА остаются невыясненными. Последние исследования показывают, что генетические факторы, нейроанатомические изменения, сосудистые факторы риска и дисбаланс нейромедиаторов может способствовать появлению или усилению депрессивных симптомов при БА. [95].

Изучение аффективной патологии при БА концентрируется либо на оценке степени выраженности таких специфических симптомов, как сниженное или приподнятое настроение, или синдромально очерченных расстройств, таких как большое депрессивное расстройство или дистимия. В подавляющем большинстве исследований, депрессивное настроение оценивалось как отдельный симптом БА [68, 109, 198, 214, 306]. Частота депрессий у пациентов с БА в этих исследованиях варьирует от 0% до 87% (медиана = 41%) [198, 249], с модальной частотой от 30% до 50% [215]. При рассмотрении депрессии в рамках синдромально очерченного расстройства (депрессивный эпизод, биполярное расстройство, дистимия), медиана частоты этих расстройств составила 19% [10%; 20%] [197, 290, 291], что было следствием более строгих критериев, необходимых для диагностики конкретной аффективной патологии. В ряде исследований показано, что большие и малые депрессивные эпизоды выявляют от одной трети до половины пациентов с БА [215, 261]. Диагноз депрессии легче установить на ранних стадиях деменции, когда речевые навыки у больных сохранены. На тяжелой стадии деменции такие поведенческие нарушения, как возбуждение или крик, по мнению некоторых авторов, должны интерпретироваться как депрессивные эквиваленты [125].

Депрессия при БА часто не диагностируется и большинство пациентов вообще не лечатся по этому поводу или же получают только субклинические дозы антидепрессантов. Это связано с отсутствием надежных диагностических критериев и специфических инструментов для оценки депрессии при деменциях [341]. В 2001 году Национальным институтом психического здоровья (США) была созвана экспертная комиссия, которая разработала предварительные диагностические критерии депрессии при БА (NIMH-dAD) [261], созданные с учетом критериев DSM-IV [58], но с некоторыми ключевыми различиями. Количество симптомов, необходимых для диагностики депрессии было снижено с пяти до трех. Длительность и частота депрессивных симптомов также была уменьшена; симптомы должны присутствовать в пределах одного 2-недельного периода. Эти изменения были введены для того, чтобы лучше отразить клинические особенности депрессии при БА.

Временные диагностические критерии NIMH-dAD для депрессии при БА.

А. Три (или более) из следующих симптомов должны отмечаться на протяжении 2-недельного периода и отражать изменения по сравнению с предыдущим функционированием пациента. При этом должен присутствовать, по крайней мере, один из первых двух симптомов списка –подавленное настроение либо ангедония

1. Клинически значимое снижение настроения;
2. Уменьшение положительного аффекта или радости в ответ на социальные контакты и привычную деятельность;
3. Социальная изоляция или отгороженность;
4. Нарушения аппетита, не связанные с другими заболеваниями;
5. Нарушения сна;
6. Ажитация или заторможенность;
7. Раздражительность;
8. Усталость или потеря энергии;
9. Чувства никчемности, безнадежности или чрезмерной или неуместной вины;

10. Периодические мысли о смерти, суицидальные мысли, планы или попытки.

В. Должны присутствовать все критерия деменции Альцгеймеровского типа (по DSM-IV) [58]

С. Симптомы должны вызывать клинически значимый дистресс или нарушение повседневного функционирования.

Д. Симптомы не встречаются исключительно при нарушении сознания.

Е. Симптомы возникают не из-за действия лекарственных препаратов

Ф. Симптомы не связаны с психическими расстройствами, такими как большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрения, шизоаффективное расстройство, психозы при болезни Альцгеймера, тревожное расстройство или злоупотребление психоактивными препаратами.

Р. Chen и соавт. [94] смогли показать, что риск развития деменции повышается, если депрессивная симптоматика проявляется менее чем за три года до постановки диагноза, т.е. в то время, когда, в соответствии с превалирующим мнением, нейродегенеративные изменения уже происходят в течение нескольких лет. Однако это не проясняет, является ли возникновение депрессивных симптомов до начала болезни Альцгеймера самостоятельным фактором риска, или же в данном случае речь идет о нейробиологическом процессе общего характера.

По данным Е.В. Пономаревой [37] наличие депрессивных расстройств в структуре деменции при БА коррелирует с ее более ранним началом, а, возможно, даже провоцирует манифестацию болезни на начальном ее этапе. В дальнейшем присутствие депрессивных расстройств у таких пациентов определяет его прогрессивное течение заболевания с ускоренным переходом к более тяжелым этапам заболевания, что особенно характерно для сенильного типа БА и что в свою очередь коррелирует с увеличением показателей смертности у этих больных. Больные с семейным анамнезом депрессий, имеют повышенный риск развития депрессивного эпизода на протяжении течения БА. Эта связь показывает, что депрессивные расстройства при деменции, возможно,

генетически связаны с первичным аффективным расстройством [269]. В некоторых исследованиях отмечается значимая связь между депрессивными симптомами и проявлениями ППСД (возбуждение, агрессия, раздражительность, беспокойство и расторможенность) [230, 282].

Апатия в структуре синдрома деменции определяется как расстройство мотивации с дополнительной потерей или ослаблением целенаправленного поведения, познавательной деятельности и эмоций [297]. Последние исследования выделяют апатию как существенный и наиболее часто встречающийся симптом у пациентов, страдающих деменцией и проживающих в домах для престарелых [77, 80, 233] с распространенностью до 81.6% [233]. Ее частота его колеблется от 19 до 76% [352] и зависит от длительности заболевания, стадии деменции и возраста больных [208, 298]..

Наличие апатии сопряжено с серьезными последствиями у больных с деменцией, что связано как с ухудшением качества жизни больных [153], так и с плохим ответом на лечение, увеличением инвалидности, смертности, снижением независимости в повседневной деятельности [80].

Европейский консорциум по БА в 2008 году выпустил диагностические критерии для апатии при БА [374]. В соответствии с указанными критериями апатия определяется как потеря или снижение мотивации по сравнению с предыдущим уровнем функционирования пациента. Критерии ее диагностики следующие: во-первых, снижение мотивации, как основное проявление апатии, должно присутствовать как минимум в течение четырех недель; во-вторых, наличие двух из трех других симптомов апатии (потеря или уменьшение целенаправленного поведения, потеря или уменьшение целенаправленной познавательной деятельности и утрата эмоций); в-третьих, эти симптомы должны приводить к значительному ухудшению в личной, социальной, профессиональной или других областях функционирования больного; в-четвертых, эти симптомы не должны быть связаны с физической инвалидностью (например, слепота и потеря слуха), двигательными

нарушениями, нарушением сознания или прямым воздействием психоактивных препаратов (например, наркотиков и лекарств).

Апатия является одним из основных симптомов, связанных с лобной и подкорковой патологией. Апатия более свойственна больным с БА, нежели пациентам с лобно-височной деменцией [221]. При этом большинство лиц, ухаживающих за больными, не воспринимает эти расстройства как серьезную проблему и, следовательно, их обращение к врачам по поводу лечения таких состояний наименее вероятно.

При БА апатия может быть ошибочно принята за депрессию, поскольку оба симптома могут проявляться снижением интереса, заторможенностью и недостатком энергии [252].

Апатия в значительной мере связана с более прогрессивным течением заболевания, проявляющимся быстрым нарастанием когнитивной и эмоциональной недостаточности и это, вероятно, отражает связь между холинергическим дефицитом и нейropатологическими изменениями в лобных и височных областях головного мозга [127, 208, 361].

Тревога сопровождает депрессивное настроение или дисфорию и, являясь одним из наиболее частых симптомов БА, выявляется примерно у 24-65% лиц с деменцией [248]. Тревога часто проявляется уже на начальной стадии деменции [226] и по мере ухудшения когнитивных функций, как правило, становится менее выраженной [328]. Определение тревоги у лиц с деменцией осложняется перекрещиванием симптомов тревожности, депрессии и деменции. Тревога часто сочетается с ажитацией, раздражительностью, психомоторным возбуждением, патологическими криками и т.п. [92]. Нарушения поведения такого рода, как постоянное переключивание вещей, стереотипное пение, повторяющиеся похлопывания и т.п. по мнению В. Reiseberg и соавт. [295] также могут быть проявлениями тревоги. Отказ от повседневного ухода, например, мытья, одевания, ухода за зубами порой отражает ситуационное беспокойство больного. Общее проявление тревоги выражается в частом повторении вопросов о предстоящих событиях. Другим проявлением тревоги

может быть страх остаться одному [295]. По мнению P.J.Seignourel и соавт. [328], тревога чаще выявляется при сосудистой деменции, чем при БА и ее частота уменьшается на тяжелой стадии.

Ажитация наблюдается у 20-80% пациентов с БА [314, 360]. J. Cohen-Mansfield [99] выделил четыре различные категории ажитации: физически неагрессивное поведение, вербально неагрессивное поведение, физически агрессивное поведение и вербальное агрессивное поведение. Физическая агрессия встречается у 11-46% амбулаторных пациентов, и у 31-42% стационарированных больных с деменцией [79].

Агрессия – это комплекс симптомов, который приводит к наиболее частому обращению к клиницисту. Агрессивные симптомы подразделяются на физическую (удары, толчки, щипки, пинки и т.п.) и вербальную (крики, проклятья, словесные оскорбления и т.п.) агрессию. В исследовании В. Reisberg и соавт. [294] двигательное беспокойство и невербальное проявление ажитации были обнаружены у 66% пациентов, вербальная агрессия – у 45% и физически угрожающее агрессивное поведение – у 27%.

Изучая взаимосвязь агрессивного поведения с другими поведенческими и психическими симптомами у пациентов с БА, D. Aarsland и соавт. [55] показали, что агрессивное поведение чаще имело место у пациентов с галлюцинациями, по сравнению с пациентами без них. Физическая агрессия значимо чаще сочеталась с нарушением активности и галлюцинациями, а вербальная агрессия – с бредовыми идеями. Авторы отметили, что только у четверти пациентов агрессию можно связать с наличием психотических симптомов.

Раздражительность и лабильность настроения наблюдаются примерно у 35-54% пациентов с деменцией и их частота увеличивается по мере прогрессирования заболевания [248].

Аберрантное моторное поведение (бесцельная ходьба, собирание и перебирание вещей и др.) больше распространено на стадии умеренной и тяжелой деменции, эти поведенческие расстройства наблюдаются у 12- 84% пациентов [248].

H.White и соавт. [371] сообщили, что около 22% пациентов с деменцией обнаруживают клинически значимое снижение массы тела, особенно на стадии тяжелой деменции. Кроме того, быстрый темп нарастания когнитивного дефицита коррелирует с более выраженной потерей массы тела. Большинство больных с БА теряют вес, что по мнению J. Cerejeira и соавт. [90], может быть обусловлено повышенным метаболизмом в связи с воспалительными процессами и гормональными нарушениями.

Расстройства сна в пожилом возрасте могут возникать и при нормальном старении, но чаще они встречаются у лиц с деменцией. По мнению A. Rongve и соавт. [302], нарушения сна связаны с психотическими симптомами. Кросс-секционные исследования показывают, что примерно 25-35% пациентов с БА имеют проблемы со сном [116, 364]. Нарушения сна при БА обычно проявляются повышенной сонливостью, бессонницей, нарушением цикла «сон-бодрствование», фрагментированным сном и т.п. Причины нарушения сна при БА многофакторны, они могут провоцироваться наличием депрессии и тревоги, снижением дневной физической активности, никтурией, а также побочными эффектами от применения лекарственных препаратов [90, 238]

Кроме того, на умеренной и тяжелой стадиях БА часто отмечается усиление бесцельной активности, блуждания и ажитации в вечернее время. Как полагают Y.H. Wu и соавт. [378], природа таких расстройств связана с нарушением циркадианного ритма, который вызывается снижением секреции эндогенного мелатонина.

Полагают, что нарушения сна при БА являются результатом прогрессивного уменьшения числа нейронов в головном мозге, что вызывает колебания в уровне нейrogормонов, ответственных за поддержание суточного ритма [302, 378].

В ряде исследований изучалась связь между некогнитивными психическими расстройствами в структуре деменции и тяжестью когнитивного снижения. Некоторым исследователям удалось обнаружить достоверную

ассоциацию между тяжестью деменции и присутствием психотических или поведенческих расстройств [83, 249, 267, 310], другие такой связи не выявили [272, 358].

Было также показано, что состояние когнитивных функций больных с БА, оценивавшееся по шкале MMSE, достоверно хуже при наличии у больных проявлений агрессии или тревоги [83, 101], бредовых и галлюцинаторных расстройств [101, 267], а также депрессии [101] по сравнению с пациентами, у которых соответствующие симптомы отсутствовали.

А. Kurita и соавт. [203], выявившие достоверные корреляции между оценкой когнитивных функций по шкале MMSE и выраженностью поведенческих симптомов, предположили наличие общего механизма, ответственного за одновременное прогрессирование когнитивных и поведенческих нарушений при БА.

По мнению А. Kurz [204], нарушения в сфере восприятия и эмоционально-волевые расстройства только частично связаны с нарушениями памяти и мышления, они также зависят от окружения, в котором находится больной, при этом представляют собой не только реактивный феномен. Было установлено, что в рамках деменций как депрессия, так и психотические феномены имеют собственные нейробиологические корреляты.

Биологические механизмы, связывающие когнитивные и поведенческие нарушения при деменции остаются пока предметом обсуждения. На этот счет существуют различные точки зрения. Полагают, что поведенческие расстройства могут быть результатом когнитивного дефицита, причем обратные взаимоотношения хотя и маловероятны, но не исключаются. Допускается также возможность, что когнитивные и поведенческие нарушения являются относительно независимыми проявлениями общего биологического процесса. Поскольку у большинства пациентов нарушения памяти и когнитивное снижение представляют собой наиболее ранние симптомы БА, когнитивные расстройства относят к основным (облигатным) признакам заболевания, а поведенческие и психопатологические симптомы – к

факультативным и скорее вторичным. Однако, у меньшей части пациентов поведенческие расстройства могут предшествовать симптомам когнитивного дефицита (впервые это было описано А.Альцгеймером (1907)).

Имеются данные, свидетельствующие о том, что за развитие ППСД отвечают как анатомические, так и биохимические изменения в головном мозге больных БА [242]. Бредовые расстройства могут быть связаны с дисфункцией лимбической системы. По мнению J. Cummings [104], дисфункция лимбической системы мешает оценке внешней опасности, вызывает страх и нарушает поведение, что часто проявляется в виде паранойи. Человек относится подозрительно к намерениям других и воспринимает их действия как угрозу, даже если ее нет, в результате чего формируются бредовые идеи преследования и чувство необъяснимого страха.

Нейровизуализационные исследования показывают, что пациенты с БА, имеющие психотические расстройства, демонстрируют больше корковых синаптических нарушений, чем пациенты без психоза, свидетельством чего является уменьшение объема серого вещества головного мозга, снижение регионарного кровотока и снижение регионального метаболизма глюкозы [254].

На нейробиохимическом уровне нарушение баланса между дофаминергической и холинергической системами может иметь решающее значение в генезисе бреда. При БА функция дофаминергической системы относительно сохранна, но прогрессирующий холинергический дефицит создает явный дисбаланс между двумя нейротрансмиттерными системами, вызывая относительную гипердофаминергию, что может привести к развитию бредовых расстройств. Холинергический дефицит наиболее выражен в лимбической области, в том числе постцингулярной и веретенообразной извилинах, а также в переднем и нижневисочном регионах [283].

Нейроинтроскопические исследования головного мозга подтверждают значительное уменьшение объема серого вещества мозга, нарушение мозгового кровотока и метаболизма в вышеуказанных областях коры головного мозга у пациентов БА, имеющих психотические симптомы [88]. Анатомически эти

изменения частично совпадают с проекциями холинергических и дофаминергических путей, подтверждая вместе с нейрохимическими и фармакологическими данными роль ацетилхолина и дофамина в патогенезе психотических расстройств при БА [276]. Присутствие психотических симптомов при БА также коррелирует с относительной сохранностью норадреналина в черной субстанции и значительным сокращением серотонина в части парагиппокампальной извилины (presubiculum) [181].

Более ранние томографические исследования при БА показали, что пациенты с систематизированным бредом имеют меньший объем боковых желудочков мозга и более обширную кальцификацию базальных ганглиев, по сравнению с пациентами БА без бредовых симптомов [182]. Интенсивность бредовых расстройств при деменции обратно коррелирует с выраженностью атрофии коры головного мозга.

S.E. Starkstein и соавт. [342] сравнили результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии 16 пациентов БА с бредовыми симптомами и 29 без бредовых расстройств. Обе группы были сопоставимы по возрасту, образованию, длительности заболевания и тяжести деменции. Пациенты БА с бредовыми симптомами имели значительно более низкий уровень мозгового кровотока и в левой, и в правой височных долях по сравнению с пациентами без бредовых расстройств. Эти данные поддерживают предположение J.Cummings о том, что повреждение височной доли может лежать в основе бредовых расстройств при БА. Однако последние нейровизуализационные, а также нейропатологические исследования выявили, что патологические изменения у больных БА с психотическими симптомами по сравнению с больными без этих симптомов локализованы скорее в неокортексе, чем в медиальной височной доле [254].

Посмертное исследование 27 случаев БА, протекавшей с психотическими расстройствами, показали значительное увеличение плотности сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков в основании гиппокампа, средней лобной и верхней височной коре по сравнению с пациентами БА, не имевшими

психотических расстройств [380]. Повышенная плотность сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков в коре головного мозга пациентов БА с психотическими расстройствами предположительно связана с более быстрым нарастанием когнитивного дефицита у этих больных. [128, 305, 344].

По мнению ряда исследователей, психотические симптомы при БА связаны с тяжестью лобной дегенерации, причем гиперфосфорилированию тау-белка отводится первостепенная роль. Результаты иммуноферментного анализа свидетельствуют, что пациенты БА женского пола, в структуре заболевания которых присутствуют психотические симптомы имели значительно более высокий уровень фосфорилированного тау-белка в лобной коре. У пациентов мужского пола присутствие при БА психотических симптомов коррелирует с α -синуклеиновой патологией [200]. При БА повышенное количество α -синуклеина выявляется в синапсах, а пептид, полученный из α -синуклеина, как полагают, представляют собой неотъемлемый компонент амилоидных бляшек [190].

Томографические исследования выявили существенную связь между апатией и атрофическими изменениями в головном мозге при БА [60, 82, 361]. В ряде исследований обнаружена гипоперфузия и гипометаболизм в передней поясной извилине и орбитофронтальной зоне [206, 236].

Исследования, с применением функциональной визуализации у пациентов БА с депрессивными симптомами, показали более выраженное снижения перфузии и гипометаболизма в височной, лобной, теменной коре головного мозга, таламусе и чечевицеобразном ядре по сравнению с больными БА без симптомов депрессии [174, 340].

Имеются данные, указывающие на участие как биологических, так и внешнесредовых факторов в патогенезе психомоторного возбуждения у больных с деменцией [312]. В результате экспериментальных исследований на животных моделях БА установлено, что контроль за агрессивным поведением осуществляют следующие анатомические структуры: гиппокамп, гипоталамус, ядра перегородки и миндалевидное ядро [273]. Предполагают, что именно

дисфункции этих структур мозга ответственны за агрессивное поведение больных с деменцией. Тем не менее, корреляционные связи между дискретными анатомическими образованиями и специфическими нейротрансмиттерными системами еще не вполне ясны. Наиболее хорошо изучена связь между агрессивным поведением и дисфункцией серотонинергической системы.

Предположение, что депрессия повышает риск заболеваемости БА [265], ставит вопрос о том, насколько депрессия сопутствует нейробиологическим изменениям, свойственным БА. В рамках долговременных проспективных и постмортальных исследований М.А. Rapp и соавт. [287] изучали выраженность нейропатологических изменений у 102 пациентов с БА. Перед смертью пациенты наблюдались на протяжении нескольких лет психиатром с регулярным исследованием когнитивного статуса. Из 102 пациентов у 52 на протяжении наблюдения выявлялось больше двух депрессивных эпизодов средней тяжести, а у 50 пациентов на протяжении этого периода депрессий не отмечалось. У пациентов БА с депрессивными эпизодами как размер, так и количество нейрофибрилярных узелков и нейритических бляшек оказалось больше, чем у пациентов без депрессий. Однако, типичные для БА нейропатологические изменения имели место только в гиппокампе, в то время как в 8 других обследованных областях мозга (медиафронтальная кора, дорсолатеральная префронтальная кора, поясная извилина, миндалевидное тело, теменная и затылочная кора) подобных изменений выявлено не было.

У многих пациентов с депрессией в начале клинических проявлений БА обнаруживается и выраженная амилоидная патология [349]. Также установлено, что снижение серотониновой нейротрансмиссии может привести к тому, что амилоид начинает массивно откладываться в нервных клетках [257], что может свидетельствовать о наличии определенного нейробиологического подтипа депрессии, сопровождающего начало БА.

Присутствие депрессивных симптомов при БА связано с изменениями в серотонинергической системе в виде снижения концентрации серотонина в

нескольких областях мозга и значительном уменьшении плотности 5-HT₁ и 5-HT₂ рецепторов во всей коре головного мозга [205]. У пациентов с деменцией, у которых отмечаются депрессивные симптомы, выявляется кроме того потеря норадренергических клеток вследствие дегенерации в голубом пятне (locus coeruleus) [205].

Таким образом, доминирует точка зрения о том, что ППСД являются важной группой некогнитивных симптомов БА и других деменций. Они включают психотические симптомы, аффективные расстройства и различные поведенческие нарушения. Их выраженность коррелирует как с атрофическими, так и биохимическими изменениями в головном мозге больных БА. Присутствие некогнитивных психических расстройств при БА часто ассоциируются с утяжелением заболевания, увеличением стоимости ухода за больным и снижением качества жизни пациента и ухаживающих за ним лиц. Быстрая и комплексная оценка этих расстройств поможет в постановке диагноза и планировании соответствующего лечения, тем самым снижая чрезмерное страдание пациентов и членов их семей.

1.2. Терапия некогнитивных психических расстройств при болезни Альцгеймера

Применение психофармакотерапии признается необходимым для купирования психотических и поведенческих симптомов деменции, однако существует единая точка зрения клиницистов и исследователей о необходимости сохранения осторожного баланса между пользой от купирования симптома или поведенческого нарушения и теми опасностями, которые связаны с применением большинства психотропных препаратов у пожилых людей, вообще, и у лиц, страдающих деменцией, в частности [212].

При планировании терапии некогнитивных психических расстройств важно понимать особенности возможной реакции пожилых пациентов на психофармакотерапию. Процесс старения характеризуется прогрессирующим снижением функциональных возможностей всех жизненно важных органов,

включая головной мозг. Это означает, что пожилые больные более чувствительны и к терапевтическим и к побочным эффектам принимаемых препаратов. Вследствие возрастных изменений (снижение массы печени, печеночного кровотока и функции гепатоцитов сопровождается замедлением метаболизма лекарственных веществ в организме) назначение большинства психотропных препаратов пожилым людям рекомендуют начинать с низких стартовых доз, с последующим медленным их повышением, чтобы избежать потенциально токсической кумуляции лекарственного препарата [89].

Множественная соматическая патология и сопряженная с ней полифармакотерапия также характерны для пациентов пожилого возраста. Поэтому считается особенно важным предварительный анализ потенциальных взаимодействий применяемых лекарственных средств [165].

В настоящее время для терапии поведенческих и психотических нарушений при БА используются следующие группы препаратов: антипсихотики, антидепрессанты, противосудорожные средства и анксиолитики [285], 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 К.Н. Pitkala и соавт [277] пациентов с деменцией находящихся в домах престарелых и острых гериатрических отделениях г. Хельсинки, показало, что 87% из них, 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, лечившиеся в этих учреждениях получали традиционные нейролептиков, а 34% - транквилизаторы, несмотря на их известные побочные эффекты. Только 13% больных принимали атипичные антипсихотики и 3% ингибиторы холинэстеразы.

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. Подобные данные привели к некоей 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 [323] пришли к выводу, что потенциальная эффективность этих препаратов при лечении психозов, агрессии, или ажитации у больных БА понижается повышенной возможностью неблагоприятных эффектов.

Первой линией признаются нефармакологические процедуры, т.к. фармакотерапия имеет существенные риски и не всегда целесообразна при незначительной выраженности поведенческих симптомов.

Ряд медицинских организаций и экспертных групп (в том числе, Американское гериатрическое общество, Американское психиатрическое общество и Американская ассоциация гериатрической психиатрии) рекомендуют нефармакологические стратегии терапии в качестве метода первой линии терапии некогнитивных психических расстройств при БА [145, 263], за исключением ситуаций, когда тяжесть психотических и поведенческих симптомов может нанести вред пациенту или ухаживающему лицу или иным образом поставить под угрозу их безопасность. В этих случаях стандарт медицинской помощи поддерживает использование психотропных препаратов, но только в течение непродолжительного периода времени и при тщательном мониторинге состояния больного. Нефармакологические подходы направлены на создание концепции контроля за поведенческими симптомами, она включает в себя взаимодействие пациента и ухаживающего лица, а также влияние экологических факторов на поведение больного. Целью нефармакологической терапии являются профилактика некогнитивных психических расстройств, смягчение симптомов и уменьшение дистресса лиц, ухаживающих за больными [154]. Авторы подчеркивают важность систематического скрининга ППСД для профилактики этих симптомов и раннего начала лечения поведенческих расстройств.

Общеизвестно, что больные деменцией в значительно большей степени, чем психически здоровые пожилые люди, зависят от своего непосредственного окружения. Недостаток или избыток информации, отсутствие постоянного занятия и помощи в ориентировании в окружающем способствуют развитию нарушений поведения у больного. По мнению А. Kurz [204] создавая четкие ориентиры в пространстве и времени, формируя ясные межличностные отношения, четко разграничивая занятие делом и отдых, можно предупредить развитие нарушений поведения у больного. В возникновении нарушений поведения у больного с деменцией автор определенную роль отводит и нарушенным межличностным отношениям. Делая критические замечания и оскорбляя больного, прибегая к конфронтации, предъявляя завышенные требования, близкие родственники могут провоцировать у него страх, агрессию, возбуждение и депрессию. Напротив, обученные члены семьи способны сглаживать нарушения поведения, поддерживая больного, создавая ему условия для развлечений, применяя невербальную коммуникацию и помогая сохранять все виды ориентировки. На пути усвоения этих терапевтических способов существует психологический барьер. Родственникам следует занять по отношению к больному такую позицию, чтобы, несмотря на изменение их ролей, щадить достоинство больного и проявлять с ним солидарность.

Результаты исследований показали, что благодаря интенсивному обучению для родственников значительно облегчается уход за больным деменцией и отодвигается момент, когда его необходимо госпитализировать [81].

Специальное обустройство жизненного пространства – это важный элемент терапии, особенно для больных на продвинутых стадиях деменции. Чтобы претворить его в жизнь, предложены некоторые рекомендации. Так у больных, живущих в специально оборудованном общежитии, скорость прогрессирования деменции меньше, а социальные навыки сохраняются дольше, чем у больных, находящихся в обычном стационаре [195]. После

перевода больных с деменцией из крупных больниц в небольшие, специально оборудованные стационары, у них улучшается когнитивное функционирование, уменьшается выраженность нарушений поведения и повышается собственная активность [222].

Нет четких и последовательных доказательств, подтверждающих эффективность использования различных немедикаментозных методов для лечения поведенческих симптомов деменции. Обзоры литературы по данной теме показывают, что стимуляция или сенсорно-ориентированные подходы (то есть, светотерапия, ароматерапия и массаж) обещают быть более перспективными, чем эмоционально-ориентированные методы [259, 365]. Сенсорно-ориентированные подходы могут быть экономически эффективными и довольно легко реализованными.

В систематическом обзоре за 2005 год, R. Verkaik и соавт. [365] показали, что мульти-сенсорная стимуляция/Snoezelen в мульти-сенсорной комнате уменьшает апатию у пациентов находящихся на поздних стадиях деменции. Snoezelen/мульти-сенсорная стимуляция обеспечивает стимуляцию основных чувств (зрение, слух, тактильная чувствительность, вкус и запах) с помощью световых эффектов, тактильных поверхностей, медитативной музыки и расслабляющих запахов эфирных масел. Они также обнаружили, что приятные события, а также решение жизненных проблем способны уменьшить депрессию у пациентов с вероятным БА, которые проживают в доме со своим опекуном, а групповая психомоторная терапия снижает агрессию у пациентов БА, проживающих в домах для престарелых.

В одном исследовании было оценено влияние музыкальной терапии на тревогу и депрессивные симптомы при мягкой и умеренной БА. Предварительные результаты продемонстрировали ее эффективное влияние на общий уход за пациентами с БА. Это легко применимый метод полезен в лечении тревоги и депрессии у пациентов БА, а также в облегчении эмоциональной и физической нагрузки, испытываемой лицом, ухаживающим за больным [162].

В ряде исследований было показано, что для снижения симптомов агитации могут быть полезны сенсорные воздействия, в частности музыкотерапия [97] и ароматерапия [67].

Немедикаментозные стратегии так же могут использоваться для лечения нарушений сна у больных БА. Физические упражнения, отказ от дневного сна, ограничение потребления жидкости в вечернее время могут быть полезны у данной группы пациентов [154]. В рандомизированном исследовании 36 пациентов с БА подход к лечению нарушений сна сочетал программу гигиены сна и управление навыками поведения. Больным БА были рекомендованы ежедневные прогулки и увеличена освещенность помещений в дневное время за счет использования дополнительных светильников, что привело к значительному сокращению частоты и продолжительности ночных пробуждений [239].

Текущие рекомендации по терапии некогнитивных психических расстройств предполагают поэтапный подход к уменьшению поведенческих симптомов, начиная с немедикаментозных методов, и присоединения психотропных препаратов только в случаях серьезных проблем с поведением и выраженными психотическими симптомами [63, 151, 332].

Доказано, что *бензодиазепины* могут быть полезны для лечения легких проявлений агитации и тревоги [63], но они менее эффективны по сравнению с антипсихотиками при купировании более серьезных психотических и поведенческих нарушений у больных с деменцией. Кроме того, у пожилых больных с деменцией они могут вызывать чрезмерную седацию, риск падения и переломов или, наоборот, усиливать агрессию, беспокойство [377], а также угнетать когнитивные функции [130].

По мнению R. Grad [160] Предпочтительно применение бензодиазепинов короткого действия, таких как оксазепам и лоразепам. Бензодиазепины и их метаболиты с длительным периодом полураспада накапливаются в крови и имеют большую вероятность вызвать побочные эффекты. Существует связь

между применением бензодиазепинов с длительным периодом полураспада, например, флуразепама, диазепама и хлордиазепоксида и повышенным риском перелома бедра в пожилом возрасте, триазол усиливает бессонницу, а также вызывает антероградную амнезию.

В целом, следует избегать назначения бензодиазепинов пациентам БА из-за побочных эффектов. Тем не менее, малые дозы лоразепама (0,5 мг) полезны в качестве анксиолитика при проведении медицинских процедуры, например, перевязки или уход за ранами, чтобы успокоить пациента и предотвратить состояние возбуждения. Небольшие дозы зопиклона (5 мг) могут быть рекомендованы как снотворное средство, например, когда пациент выздоравливает от соматического заболевания [125].

Применение *антидепрессантов* (особенно трициклических, таких как амитриптилин, имипрамин, анафранил) по мнению M.L. Donnelly [125] у пожилых больных с деменцией связано с риском гипотензии, замедления сердечной проводимости, заторможенности, увеличения веса и с серьезными антихолинергическими эффектами. В то время как применение трициклических антидепрессантов следует избегать из-за антихолинергических побочных эффектов, другие группы антидепрессантов, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) активно используются у пациентов с БА.

Опыт применения антидепрессантов СИОЗС показал, что они успешно воздействуют на такие симптомы как беспокойство, раздражительность. В последние годы было проведено большое двойное слепое мультицентровое исследование по изучению клинической эффективности циталопрама (ципрамила) у 98 больных с БА и сосудистой деменцией [258]. Препарат назначали один раз в день в стартовой дозе 10 мг/сут на протяжении 2-х дней, затем доза повышалась до 20 мг/сут. После 2-х недель терапии при наличии побочных эффектов доза циталопрама могла быть уменьшена до 10 мг/сут. или, наоборот, при отсутствии клинического эффекта увеличена до 30 мг/сут. Если положительной динамики в состоянии больного не наблюдалось после 4-х

недель терапии, пациента исключали из исследования. У пациентов с БА терапия циталопрамом сопровождалась достоверным по сравнению с плацебо уменьшением таких симптомов как эмоциональная тупость, спутанность, раздражительность, тревога, страх/паника, депрессивное настроение и суетливость. У больных с сосудистой деменцией достоверных различий по сравнению с плацебо установлено не было. На протяжении всего курса терапии циталопрамом отмечались немногочисленные и сравнительно незначительные побочные эффекты. Такие нежелательные явления как бессонница, увеличение продолжительности сна, сыпь и повышенная утомляемость наблюдались с одинаковой частотой в группе больных, получавших циталопрам, и в группе плацебо. Трудности концентрации внимания, эмоциональное безразличие, ортостатическое головокружение, уменьшение либидо отмечались только у больных, получавших циталопрам.

В обзоре К.М. Sink и соавт. [333] авторы проанализировали пять рандомизированных клинических исследования антидепрессантов (сертралин, флуоксетин, циталопрам и тразодон) при лечении больных деменцией с некогнитивными психическими расстройствами. Из пяти исследований, только одно с циталопрамом выявило определенную пользу. В этом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 85 госпитализированных пациентов с деменцией и, по меньшей мере, одним умеренной или тяжелой степени выраженности поведенческим или психотическим симптомом (агрессия, агитация, враждебность, галлюцинации и бредовые симптомы) были случайным образом отобраны в группы циталопрама, перфеназина или плацебо. Группы, больных принимавших и циталопрам, и перфеназин значительно улучшились по сравнению с исходным данными по таким показателям как агитация/агрессия, Нейробихевиоральной рейтинговой шкале (NRS). Группа больных, принимавших циталопрам, также показала значимое улучшение в когнитивном функционировании. Пациенты, получающие плацебо, не выявили существенных изменений по шкале NRS [279].

В систематическом обзоре литературы G.Henry и соавт. [167] проанализировали 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которых использовались антидепрессанты для лечения ППСД. 15 исследований были посвящены СИОЗС и четыре – модулятору серотонина тразодону. При анализе этих исследований оказалось, что антидепрессанты этих групп могут быть эффективными в лечение ППСД и, как правило, хорошо переносятся пожилыми пациентами с деменцией.

В течение нескольких лет, *противосудорожные препараты*, среди которых были и стабилизаторы настроения, являлись предметом исследования для лечения ППСД. Проведенный D. Pinheiro [275] анализ оценил возможности этой группы препаратов (карбамазепин, вальпроевая кислота, габапентин, ламотриджин, топирамат, окскарбазепин) в лечении так называемых некогнитивных симптомов деменции. Среди этих препаратов, только карбамазепин продемонстрировал свою эффективность в отношении ППСД в контролируемых исследованиях [260, 355], но со значительными побочными эффектами, такими как атаксия, сонливость, дезориентация и сыпь, особенно у пожилых больных с деменцией.

В исследовании P.N.Tariot и соавт. [355] карбамазепин в дозе 300 мг/сут, применялся на протяжении 6 недель у 51 пожилого пациента с ажитацией на фоне деменции. Исследование было прекращено после того, как запланированный промежуточный анализ показал большую эффективность карбамазепина, чем плацебо. Через 6 недель средний балл по краткой психиатрической шкале (BPRS) балл снизился на 7,7 пунктов для группы больных, принимавших карбамазепин и 0,9 для группы плацебо. По шкале общего клинического впечатления (CGI) глобальное улучшение показали 77% пациентов, принимающих карбамазепин и 21% больных в группе плацебо. Вторичный анализ подтвердил, что положительные изменения были из-за снижения возбуждения и агрессии.

Назначение вальпроевой кислоты показало положительные результаты в терапии некогнитивных психических расстройств при БА в ряде открытых

исследований. Однако ни в одном из опубликованных плацебо-контролируемых исследований [275, 280, 284, 334, 379] не было подтверждено эффективного воздействия вальпроевой кислоты на некогнитивные психические расстройства.

Нейролептики являются одними из наиболее изученных и наиболее часто назначаемые препараты для лечения поведенческих нарушений при деменции, несмотря на свою относительно скромную эффективность и наличие побочных эффектов [321]. Использование антипсихотических препаратов у пожилых людей с психическими нарушениями, проживающих дома колеблется от 3 до 12% [56]. Исследования, проведенные среди госпитализированных пожилых пациентов, показали, что регулярно принимают психотропные препараты 79,7% больных, из них нейролептики 18,9%, атипичные антипсихотики 27,0% [178].

Галоперидол использовался в течение многих десятилетий для терапии ППСД, но эффективность его применения у больных с деменцией до сих пор остается предметом обсуждения, т.к. в большинстве исследований галоперидол сравнивался только с другими препаратами, а не с плацебо. Lonergan E. и соавт. [225], проанализировав 2 плацебо-контролируемых исследования по применению галоперидола при агрессивном поведении у больных с деменцией, отметили, что галоперидол был полезен при агрессивном поведении, но его назначение связано с частыми побочными эффектами. Авторы делают вывод, что галоперидол не должен регулярно назначаться при лечении пациентов с деменцией, испытывающих агитацию, а терапия галоперидолом агрессивных проявлений при деменции должна проводиться индивидуально под постоянным контролем пациента из-за риска побочных эффектов.

Пилотное исследование 9 пациентов с БА, получавших галоперидол в дозе 1-5 мг/сут., выявило, с одной стороны, улучшение поведенческих нарушений, а с другой, значительные нарастание экстрапирамидных симптомов, и так же снижение когнитивных функций [123]. В другом двойном-слепом исследовании сравнили локсапин и галоперидол, эффективность оказалось одинаково

значимой в обеих группах, хотя лечение галоперидолом привело к значительному большему числу побочных эффектов, по сравнению с локсапином [87].

Авторы обзоров литературы по применению нейролептиков при деменции полагают, что они имеют «скромные эффекты» при лечении ППСД и что один нейролептик не лучше, другого. Так L.S. Schneider и соавт. [321] на основании данных мета-анализа, полученных в серии клинических исследований эффективности нейролептиков у больных с деменцией, показали, что хотя нейролептики являются достоверно более эффективными, по сравнению с плацебо, они лишь в небольшой степени уменьшают выраженность ажитации у больных с деменцией (в среднем положительный эффект достигается только в 18% случаев). Тиоридазин и галоперидол, обычно рекомендуемые для лечения пожилых больных с деменцией, не более эффективны, нежели другие нейролептические препараты. Однако необходимо подчеркнуть, что упомянутые исследования выполнены в основном на контингенте госпитализированных больных с тяжелой деменцией. Недостаточные эффекты нейролептической терапии авторы объясняют неадекватностью сопутствующей симптоматической терапии, необходимой для лечения соматической патологии у данной категории больных.

В мета-анализе, выполненном Т. Sunderland и М.А. Silver [351] по результатам 20 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, установлено наличие побочных эффектов почти у половины больных с различными типами деменции, пролеченных нейролептиками (у 593 из 1203 больных). Наиболее часто отмечались заторможенность и утомляемость (у 22% больных), экстрапирамидные побочные эффекты (у 12% больных), кардиоваскулярные расстройства и ортостатическая гипотензия (8% случаев) и антихолинергические эффекты (у 6% больных). Помимо этого 6,6% больных пришлось исключить из этих исследований из-за тяжелых побочных эффектов (ортостатическая гипотензия, припадки и др.) или из-за усиления поведенческих нарушений.

Хотя до сих пор четко не определены эффективные и безопасные дозы типичных нейролептиков для лечения поведенческих и психопатологических симптомов у пожилых больных с деменцией, общепринятая рекомендация по их применению сводится к предпочтительному использованию низких доз нейролептиков [159, 296]. Однако, в ряде случаев низкие дозировки антипсихотиков оказываются недостаточными для лечения психотических расстройств, сопровождающих развитие БА или деменции другой этиологии.

По общему мнению большинства исследователей, самым большим недостатком традиционных нейролептиков при лечении больных с деменцией является высокий риск развития, а также периферических и центральных антихолинергических нежелательных эффектов терапии.

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 нейролептики воздействуют на более широкий спектр психопатологических расстройств, включая аффективные нарушения, возбуждение, враждебность и собственно психотическую симптоматику, развивающуюся при различных формах деменции. Однако, особенно важно, что в терапевтических (для данной категории больных) дозах они практически не вызывают антихолинергических и экстрапирамидных побочных эффектов. По сравнению с нейролептиками, атипичные антипсихотики, реже вызывают экстрапирамидные симптомы, такие как паркинсонизм и поздняя дискинезия [133, 375].

К атипичным антипсихотическим препаратам широко изученным при БА относятся клозапин, оланзапин, рисперидон и кветиапин. В двух независимо проведенных систематических обзоров были сделаны выводы, что эти препараты имеют низкую эффективность в отношении некогнитивных психических расстройств при БА [217, 333]. Однако ряд проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований атипичных

антипсихотиков у пациентов БА с ППСД, например, рисперидон [78, 91, 117 192] и оланзапин [346,347] продемонстрировали хорошую эффективность при лечении подобных расстройств при БА.

Рисперидон первый атипичный антипсихотик с доказанной эффективностью при лечении поведенческих и психотических симптомов деменции у пожилых больных [118, 192].

Результаты двух мультицентровых исследований показали, что рисперидон был более эффективен по сравнению с плацебо при лечении некогнитивных психических расстройств у больных с деменцией [117, 192]. Объединенный анализ результатов этих исследований показал, что рисперидон значительно редуцирует агрессивное поведение, ажитацию, психотические симптомы, бесцельное блуждание, негативизм и неадекватное сексуальное поведение [119].

R.J. Goldberg и J. Goldberg [155] установили эффективность рисперидона в отношении бредовых и галлюцинаторных расстройств у больных с БА, так пациенты, получавшие на протяжении 6 месяцев рисперидон в дозе от 0,5 до 1,0 мг/сут., показали значимое уменьшение выраженности бредовых и галлюцинаторных симптомов (соответственно у 15 из 20 и у 8 из 11 больных).

Анализ 41 истории болезни пожилых амбулаторных пациентов с деменцией (из них 78% – с БА), которые получали рисперидон в средней дозе 1,8 мг/сут, выявил частичную (41%) или полную (15%) редукцию таких симптомов как возбуждение и психотические расстройства [180].

Как известно, для типичных антипсихотиков характерен антагонизм к допаминным D₂-рецепторам в нигростриальных структурах, что в значительной мере и определяет появление нежелательных двигательных расстройств экстрапирамидного типа (паркинсонизм, дистония и акатизия) при лечении этими препаратами [218]. Как было установлено в доклинических исследованиях, рисперидон в отличие от типичных нейролептиков характеризуется предпочтительным действием на мезолимбические допаминергические пути [132], в связи с чем он в меньшей степени вызывает

экстрапирамидные симптомы по сравнению с типичными антипсихотиками например, галоперидолом.

Проведенные клинические исследования по изучению безопасности рисперидона подтверждают это предположение. P.P. DeDeyn и I.R. Katz [117] не нашли значимых различий между группами больных БА, получавших рисперидон и плацебо, по частоте и выраженности экстрапирамидных симптомов (соответственно у 15% и 11%).

I.R. Katz и соавт. [192] также не выявили значимых различий в частоте симптомов паркинсонизма и гипокинезии у больных, получавших рисперидон в дозах 0,5 и 1,0 мг/сут., и в группе плацебо. Однако у пациентов, принимавших рисполепт в дозе 2 мг/сут., частота упомянутых симптомов оказалась достоверно выше по сравнению с больными, получавшими плацебо. Они также не обнаружили нежелательных антихолинергических эффектов центрального действия при применении рисперидона. По окончании 12 недельного периода исследования авторы нашли, что суммарная оценка состояния когнитивных функций по шкале MMSE в группах больных деменцией, получавших рисперидон в дозе 1 мг/сут. и 2 мг/сут., хотя и незначительно снизилась (соответственно на 0,74 и на 0,64 балла), но она достоверно не различалась по сравнению с группой больных, получавших плацебо.

P.P. DeDeyn и I.R. Katz [117] сравнили динамику показателей когнитивного функционирования (по шкале MMSE) у больных, леченных рисперидоном и галоперидолом. Они обнаружили, что на лечении галоперидолом когнитивные функции больных достоверно ухудшились по сравнению с группой плацебо. В то же время достоверных различий по этому признаку между группами больных, получавших рисперидон и плацебо, не было. Изменения средних групповых оценок (по MMSE) у больных, получавших рисперидон, плацебо и галоперидол составили соответственно – 0,5, +0,5 и – 2,1 балла.

По данным P. DeDeyn и соавт. [118] и I.Katz и соавт. [192], частота периферических антихолинергических симптомов (нарушения зрения, сухость

во рту, запоры и задержка мочи) у больных, получавших рисперидон, достоверно не отличалась от частоты упомянутых симптомов в группе плацебо.

Терапевтическая эффективность *оланзапина* была изучена в многоцентровом двойном слепом плацебо контролируемом 6-недельном исследовании 206 больных БА с психотическими и/или поведенческими симптомами [346]. Пациенты получали оланзапин в фиксированной дозе 5, 10 или 15 мг/сут. Основным показателем эффективности оценивался по суммарной оценке шкалы NPI, а также по субшкалам: возбуждение/агрессия, галлюцинации и бредовые идеи. Оказалось, что низкие дозы оланзапина (5 и 10 мг/сут.) были значительно эффективнее плацебо при лечении возбуждения/агрессии и психотических симптомов и хорошо переносились пациентами с БА.

Возможность использования *кветиапина* в геронтопсихиатрии изучалась в большом мультицентровом открытом исследовании, проводившемся в группе пожилых больных (151 чел.) с различными психотическими расстройствами [243]. Средняя ежедневная доза составляла 100 мг/сут. По данным авторов, наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными в период проведения исследования, были сонливость (у 32% больных), головокружение (14%), ортостатическая гипотензия (13%) и ажитация (11%). Экстрапирамидные побочные симптомы отмечались только у 6% больных. Установлено значимое улучшение состояния больных по шкале BPRS [264] и шкале CGI к окончанию исследования.

Оценка влияния кветиапина на некогнитивные психические расстройства у больных с поздним началом БА была проведена в исследовании Fujikawa T. и соавт. [148]. 16 пациентов в течение 8 недель получали кветиапин в дозе от 25 до 200 мг/сут. Значительные улучшения были выявлены по суммарной оценке шкалы BEHAVE-AD [292], а также по субшкалам этой шкалы: бредовые расстройства, нарушение активности, агрессивность и нарушение суточного ритма. Эти данные показали, что кветиапин эффективен в терапии

некогнитивных психических расстройств при БА и имеет благоприятный профиль нежелательных явлений.

В одном небольшом рандомизированном клиническом исследовании сравнили эффективность ингибитора АХЭ ривастигмина и атипичного антипсихотика кветиапина при лечении агрессии/ажитации у больных БА, находившихся в доме для престарелых. Не было выявлено никаких значимых различий обоих препаратов по сравнению с плацебо [65].

В другом исследовании сравнили эффективность и переносимость кветиапина и оланзапина при лечении некогнитивных психических расстройств при БА [216]. 23 пациента получали кветиапин (50-400 мг/сут.) и 29 оланзапин (5-10 мг/сут.) в течение 8 недель. Значительные улучшения в состоянии больных были получены, как по шкале общего клинического впечатления CGIC [163], так и по шкале NPI [112]) в обеих терапевтических группах. При этом не было выявлено никаких значимых различий в редукции ППСД, оцененных по шкале NPI, между пациентами получавшими кветиапин и оланзапин. Авторы также подчеркивают, что в процессе исследования не отмечалось цереброваскулярных нежелательных явлений или случаев смерти.

Анализ многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования 421 пациентов с БА, получавших оланзапин, кветиапин, рисперидон или плацебо показал, что средний период прекращения терапии по какой-либо причине был аналогичен во всех четырех группах (от 5,3 до 8,1 недель) [323]. При этом большинство пациентов, принимавших плацебо, прекратили лечение из-за отсутствия эффекта по сравнению с теми, кто принимал оланзапин или кветиапин (соответственно 70% против 39% и 44%). Для пациентов, завершивших исследование в течение 12 недель, не было выявлено значимых различия между группами по шкале общего клинического впечатления.

В апреле 2005 года FDA опубликовало запрещение об использовании атипичных антипсихотиков для лечения поведенческих нарушений у пациентов с деменцией в связи с риском смертности от этих препаратов у пожилых

пациентов с деменцией [134], хотя информация о смертности, связанная с отдельными антипсихотическими препаратами у пациентов с деменцией, крайне ограничена. В плацебо-контролируемых исследованиях было установлено, что рисперидон и оланзапин повышают риск смертности по сравнению с плацебо (примерно в 1,7 раза) 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 смертности у пожилых пациентов с деменцией также достаточно высок. Так по данным Н.М. Kales и соавт. [189], при оценке антипсихотической терапии более чем у 33000 пациентов с деменцией, риск смертности при приеме галоперидола был в 1,5 раза выше, чем у других психотропных препаратов (рисперидон, оланзапин, вальпроевая кислота и кветиапин). Наименьший риск смертности был выявлен у пациентов, принимавших кветиапин. Поэтому поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения некогнитивных психических расстройств при БА активно ведется и 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 [113] поведенческие симптомы выражены у больных БА с серьезным холинергическим дефицитом. При БА психопатологические симптомы возникают при приеме антихолинергических препаратов. Так, например, снижение когнитивных функций и бредовые расстройства развиваются при приеме атропина. T. Sunderland и соавт. [350] отметили, что при внутривенном введении антихолинергического препарата скополамина больные БА становятся возбужденными, альтернативное использование холинергических препаратов снимало это возбуждение. J.L. Cummings и соавт. [111] в простом слепом перекрестном исследовании сравнили влияние физостигмина и галоперидола на поведенческие симптомы у

больных БА и выявили, что оба препарата достоверно уменьшали возбуждение у больных.

Таким образом, многие исследователи связывают появление ППСД с недостаточностью холинергической системы. Применение у больных БА заместительной терапии позитивно влияет на 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 препаратов.

В последнее десятилетие появлялось много сообщений о воздействии ингибиторов АХЭ и других холинергических агентов на поведенческие расстройства при БА. 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 [108], холинергическая терапия может обладать и психотропной активностью, что объясняют 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. Улучшение поведенческих и психотических расстройств (расторможенность, тревога и галлюцинации) было выявлено также в процессе терапии такрином, применявшимся в суточных дозах от 40 до 160 мг [193, 288].

Результаты выполненных ранее многочисленных исследований ингибиторов АХЭ свидетельствуют о том, что назначение этих препаратов при мягкой и умеренной БА позволяет не только уменьшить тяжесть когнитивных расстройств и функционального дефицита в повседневных видах деятельности, но и оказывается достоверно эффективным по отношению к целому ряду некогнитивных психических расстройств, таких как тревога, апатия, расторможенность, что подтверждается достоверной редукцией общего

показателя шкалы NPI, оценивающей выраженность различных ППСД, а также уменьшением нагрузки на лиц, ухаживающих за больными [34, 53, 151, 300].

J.L. Cummings и соавт. [113] также оценивали влияние донепезила на основные симптомы БА, сгруппированные в 3 главные категории: утрата памяти, депрессия и поведенческие нарушения. Из большой когорты больных с БА (3176 чел.) была выделена группа пациентов, получавших донепезил (84 чел.), и сходная с ней по составу контрольная группа (248 чел). При сравнении частоты упомянутых выше проявлений деменции в «донепезиловой» и контрольной группах оказалось, что опекуны больных из контрольной группы достоверно чаще отмечали наличие поведенческих нарушений у своих подопечных, нежели на это указывали опекуны леченных донепезилом пациентов. В частности, достоверные различия в пользу донепезила отмечались по таким признакам как угрозы в адрес окружающих, громкая и быстрая речь, а также агрессивное поведение. Авторы приходят к заключению, что растет число доказательств, свидетельствующих о благоприятных психотропных свойствах ингибиторов АХЭ, обуславливающих позитивный лечебный эффект в отношении поведенческих симптомов БА.

Позднее Н. Feldman и соавт. [135] опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования (длительностью 24 недели) эффективности и безопасности донепезила у больных с умеренно выраженной и тяжелой деменцией. Число больных, получавших плацебо и препарат, составило, соответственно, 145 и 144 человека. Донепезил назначали 1 раз в день по 5 мг в течение первого месяца, начиная со 2-го месяца – по 10 мг (при условии хорошей переносимости). Первичными параметрами оценки эффективности служила шкала CIBIC-plus (Clinicians Interview-Based Impression of Change with caregiver input) [322], основанная на интервьюированной оценке общего клинического впечатления с участием лица, ухаживающего за больным. Вторичными параметрами оценки служила шкала NPI, а также шкала MMSE, шкала оценки тяжелой деменции – SIB (Severe Impairment Battery [266]) и

шкала инвалидизации для деменции – DAD (Disability Assessment for Dementia [152]). Исследование завершили полностью 84 больных, леченных донепезилом, и 86 – из группы плацебо. В группе пациентов, получавших препарат, статистически достоверное улучшение по сравнению с «группой плацебо» было установлено через 4, 8, 12, 18 и 24 недели. Оценка показателей поведенческих и психиатрических симптомов БА уменьшалась к окончанию лечебного курса на 4,6 пункта (по шкале NPI), тогда как в группе плацебо только на 1 пункт. Различия между группами по ряду параметров этой шкалы (в частности, по оценке депрессии-дисфории, тревоги и апатии) оказались достоверными к 4-й нед. и к окончанию лечения. Результаты других вторичных параметров оценки обнаруживали достоверные различия между группами в пользу донепезила только к окончанию исследования.

В серии открытых клинических исследований донепезила оценивалось влияние последнего на повседневное функционирование и поведенческие нарушения у больных БА с умеренно выраженной деменцией (со средней групповой оценкой по шкале MMSE – 17,8 балла) [147]. В результате 3-х месячного курса терапии (с использованием доз 5 и 10 мг/сут) поведенческие нарушения, память, повседневная активность, настроение и социальные контакты больных, оценивавшиеся по шкале сестринского наблюдения за гериатрическими пациентами – NOSGER (Nurses Observation Scale for Geriatric Patients [338]), значительно улучшались по сравнению с исходным уровнем.

M.F. Weiner и соавт. [369] провели 12месячное открытое исследование эффективности донепезила в отношении эмоциональных и поведенческих симптомов у больных, соответствовавших критериям «вероятной» и «возможной» болезни Альцгеймера (по NINCDS/ADRDA). Включенные в исследование 25 больных исходно обнаруживали более выраженные эмоциональные и поведенческие нарушения по сравнению с когортой из 153 нелеченных больных. 15 из 25 пациентов помимо донепезила получали также психотропные препараты. К окончанию исследования достоверное улучшение (по сравнению с исходным уровнем) наблюдалось по следующим показателям:

поведенческие нарушения – суетливость и гиперактивность, спутанность, недержание, стремление покинуть дом или опекуна, бесцельная деятельность и депрессия. По мнению авторов, донепезил оказывает мягкое позитивное действие на эмоциональные и поведенческие симптомы у больных в дополнение к влиянию на когнитивные функции.

J. Barak и соавт. [70] в 24-недельном открытом исследовании оценили влияние донепезила на поведенческие и психиатрические симптомы деменции у госпитализированных пациентов с БА. Причиной госпитализации у них послужило наличие бреда, галлюцинаций, апатии или агрессивного поведения. Во время исследования не разрешалось применение психотропных препаратов, за исключением бензодиазепинов с коротким периодом полужизни. Лечебный эффект оценивали по шкале NPI. К окончанию курса терапии было обнаружено достоверное улучшение по следующим показателям шкалы: бред, раздражительность и расторможенность. По мнению авторов, донепезил позитивно влияет на поведенческие и психотические симптомы деменции.

Специальное исследование эффективности донепезила на стадии тяжелой БА было предпринято В. Winblad и соавт. [373]. В полугодовом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была изучена эффективность донепезила у большой группы пациентов (248 чел.) с тяжелой БА ($MMSE \leq 10$), находившихся в 50 шведских гериатрических учреждениях с квалифицированным сестринским уходом. Авторы показали, что этот ингибитор АХЭ в большей мере сохраняет поведенческую активность и когнитивные функции пациентов по сравнению с группой, получавших плацебо. В этом исследовании было отмечено относительно небольшое влияние донепезила на поведенческие и психотические симптомы деменции (по шкале NPI-NH). Однако авторы предположили, что этот эффект мог быть в значительной мере замаскирован сопутствующим назначением психоактивных препаратов, широко применяемых в учреждениях для хронически больных. По мнению авторов, этот вопрос требует дальнейшего более тщательного изучения. Чрезвычайно важная особенность лечебного эффекта донепезила у больных с

тяжелой деменцией, установленная авторами, состояла в том, что применение препарата не сопровождалось увеличением продолжительности жизни пациентов на этой наиболее тяжелой стадии БА.

Представляет интерес опыт комбинированной терапии поведенческих нарушений у недепрессивных пациентов с помощью донепезила и сертралина [98]. Донепезил применяли по стандартной схеме в течение 8 недель. Затем больные были рандомизированы для дополнительной двойной слепой терапии сертралином или плацебо. Сертралин применяли в дозах от 25 до 200 мг/сут в зависимости от переносимости и эффективности. Через 20 недель такой терапии было установлено, что значимое улучшение по шкале NPI отмечалось только у дополнительно пролеченных сертралином больных. Терапевтический эффект наблюдался в отношении симптомов, патогенетически связанных с серотонинергической дисфункцией (тревога, возбудимость, ажитация/агрессия). По заключению авторов, комбинация сертралина и донепезила является безопасной и приводит к уменьшению симптомов тревоги, возбудимости, ажитации и агрессии у недепрессивных пациентов с БА.

Положительные результаты были получены при изучении эффективности других ингибиторов АХЭ – *ривастигмина* и *галантамина* у пациентов с БА.

Так, в 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании, у пациентов с БА, получавших ривастигмин в дозах от 6 до 12 мг/сут., отмечалось достоверное уменьшение депрессивных расстройств по сравнению с плацебо [308]. А в последующем 2-х летнем открытом исследовании психопатологические расстройства продолжали редуцироваться на протяжении года. Было отмечено значимое улучшение настроения к 52 и 104 неделям и галлюцинаций к 52 неделе терапии по сравнению с началом терапии.

При изучении эффективности ривастигмина у 173 пациентов БА со средним возрастом 82,6 лет, находившихся в домах интернатах с сестринским уходом, к 26 неделе терапии 49% этих пациентов, демонстрировали клинически значимое снижение показателей по шкале NPI от исходного уровня, при этом 8 из 12 поведенческих и психотических симптомов показали статистически

значимое улучшение от базовой оценки это бредовые расстройства, галлюцинации, агитация, апатия, раздражительность, аберрантное моторное поведение, беспокойство в ночное время и нарушение аппетита [103].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, исследовании галантамина у больных БА, получавших препарат в дозах 16 или 24 мг/сут. не было выявлено общего изменения в поведении пациентов в период 21-недельного исследования, в то время как состояние пациентов, принимавших плацебо значительно ухудшилось на момент окончания исследования при оценке по шкале NPI [115]. Авторы делают вывод, что терапия галантамином связана со снижением риска возникновения и уменьшением выраженности существующих поведенческих расстройств у пациентов с легкой до умеренной БА.

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 [8]. 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-ми недельного курса лечения. После завершения терапии галантамином лишь у 14% больных сохранилась необходимость в приеме нейролептиков, а у 28% пациентов – антидепрессантов.

Другое направление патогенетической терапии – глутаматергическая терапия. 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). *Мемантин* сочетает свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA (N-метил-D-аспаратат)-рецепторов и агониста AMPA (амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат) глутаматных рецепторов. Установлена хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных эффектов. Европейским агентством лекарственных средств в мае 2002 г., а позднее FDA в октябре 2003 году мемантин одобрен только для лечения больных на стадии умеренной и тяжелой БА, а пациенты на этих стадиях деменции испытывают значительные поведенческие проблемы.

Влияние мемантина на поведенческие расстройства оценивалось в двух исследованиях [293, 363], в которых была использована шкала NPI для оценки поведенческих симптомов у пациентов с БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. Исследования В. Reisberg соавт. [293] и С.Н. van Dyck и соавт [363] не обнаружили статистически значимых различий между эффективностью мемантина 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. [293] оставался стабильным на протяжении всего исследования, в то время как в группе плацебо было отмечено небольшое клиническое снижение. Ретроспективный анализ исследования В. Reisberg и соавт. [293] отдельных симптомов по шкале NPI выявил значительное преимущество терапии мемантином по сравнению с плацебо на момент окончания исследования по таким симптомам как бердовые расстройства и возбуждение/агрессия.

В другом исследовании с использованием комбинированной 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 редукции

симптомов в начале лечения, либо задержки появления этих симптомов у пациентов без таковых до начала терапии [106].

Данные мета-анализа S. Gauthier и соавт. [150] показали, что мемантин эффективен в лечении и профилактике поведенческих симптомов при БА на стадии умеренной и тяжелой деменции.

Упрощение режима дозирования мемантина 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 2х разовой схемой приема [186, 325]. Так в исследовании G.T. Grossberg и соавт [161] однократный прием однократной таблетки 28 мг с замедленным высвобождением мемантина оказывает значимое положительное воздействие как на когнитивное функционирование, так и на уменьшение поведенческих расстройств у пациентов с умеренной до тяжелой БА. Анализ отдельных симптомов по шкале NPI выявил значимое преимущество мемантина по сравнению с плацебо для снижения таких симптомов как возбуждение/агрессия, раздражительность/лабильность, а также нарушение поведения в ночное время.

Подводя итог изученной литературы можно отметить, что некогнитивные психические расстройства у больных БА заметно распространены, сопровождают развитие деменции на разных этапах ее формирования, имеют влияние не только на качество жизни самих пациентов, но и на лиц, ухаживающих за ними. Анализ приведенных литературных данных, свидетельствует, что проблема некогнитивных психических расстройств в структуре деменции, обусловленной БА, отличается сложностью и многоплановостью. Поведенческие и различные психопатологические симптомы деменции, представляют собой весьма гетерогенную группу некогнитивных психических нарушений выступающих в тесном единстве с собственно когнитивными симптомами деменции. Они являются одной из важнейших составляющих синдрома деменции независимо от его тяжести и

подтипа. Показана большая социально-медицинская значимость некогнитивных проявлений деменции и важность их правильной идентификации в терапевтическом, прогностическом и организационном аспектах. Несмотря на предпринимаемые робкие попытки группировки различных симптомов в кластеры (для облегчения клинических и диагностических исследований), до сих пор нет устоявшейся модели их систематики. Патогенез этих симптомов остается неясным. Имеющиеся данные поддерживают гипотезу о многофакторных причинах их развития в результате сложного взаимодействия психологических, социальных и биологических факторов. Для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе этиопатогенеза различных некогнитивных психических расстройств при БА необходимы дальнейшие исследования. Оценка распространенности в российской популяции и факторов риска развития поведенческих и психотических расстройств в структуре БА должны быть положены в основу организации и планирования помощи этим больным и учитываться при разработке схем лечения и ведения таких пациентов. Далека от завершения и разработка нефармакологических подходов ведения пациентов с некогнитивными психическими расстройствами при БА. Хотя в современной литературе в настоящее время накоплен опыт применения различных психофармакологических препаратов для лечения некогнитивных симптомов БА, до сих пор существует острая необходимость не только в поиске новых стратегий и методов терапии таких больных, но и в разработке алгоритма их применения.

Глава 2.

Материал и методы исследования.

Настоящее исследование выполнено в отделе гериатрической психиатрии отделения болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств (руководитель – доктор медицинских наук, профессор С.И. Гаврилова) ФГБНУ «Научного центра психического здоровья» (директор – доктор медицинских наук, профессор Т.П. Ключник).

Обследование больных и проведение терапевтических курсов осуществлялось в период с 2002 по 2014 г.г. как в условиях стационара на базе ГБУЗ Психиатрическая клиническая больница №15 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач заслуженный врач, доктор медицинских наук, профессор А.С. Кононец) так и амбулаторно – в амбулаторно-консультативном кабинете отделения болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБНУ НЦПЗ, функционировавшего на базе ПКБ №15 г. Москвы.

Для решения поставленных в исследовании задач были изучены 2 невыборочные когорты больных с некогнитивными психическими расстройствами, обусловленные БА и другими деменциями, диагностированными по критериям Международной классификации болезней 10 пересмотра МКБ-10 (1992).

Исследование состояло из нескольких этапов. Первый этап исследования включал в себя выборку *из 106 стационарных больных* с различными формами деменции. Его целью была оценка частоты и синдромально-нозологической структуры некогнитивных психических расстройств у пожилых пациентов с деменцией, находившихся в период проведения исследования в геронтопсихиатрических отделениях психиатрического стационара.

На втором (основном) этапе исследования психопатологическим методом изучалась когорта *из 255 больных* как в условиях стационара, так и в амбулаторном подразделении отдела гериатрической психиатрии.

Критерии диагностики болезни Альцгеймера

В соответствии с критериями МКБ-10, клиническая диагностика БА основывалась на наличии синдрома деменции с характерной клинической картиной, определяющейся амнестическим типом слабоумия и нарушениями высших корковых функций (речь, праксис, гнозис и др.) с постепенным малозаметным началом заболевания и относительно медленным нарастанием слабоумия при отсутствии клинических и параклинических данных о наличии каких-либо системных или церебральных заболеваний (в т.ч. психических), различных видов интоксикации, которые могут быть ответственны за развитие синдрома деменции.

Указанные критерии соответствуют также международным критериям диагностики БА, разработанным исследовательской группой Института неинфекционных расстройств и инсульта и Ассоциации болезни Альцгеймера NINCDS/ADRDA [241]. Эти критерии предусматривают дифференциацию различных степеней вероятности диагноза БА – «возможную», «вероятную» и «подтвержденную».

Диагноз «вероятной» БА (по критериям NINCDS/ADRDA) подтверждается данными о прогрессирующем характере ухудшения когнитивных функций (афазии, апраксии и агнозии) и нарушений повседневной деятельности и поведения, а также объективными сведениями о наличии сходных заболеваний у родственников, особенно, подтвержденных данными аутопсийного neuropathological исследования. Кроме того, диагноз «вероятной» БА подтверждается результатами дополнительных параклинических исследований, свидетельствующих о наличии ликворных маркеров БА, о нормальной электрической активности головного мозга или наличии только неспецифических изменений на ЭЭГ (таких как повышенная

медленноволновая активность), а также свидетельствующих о признаках прогрессирующей атрофии головного мозга, установленных при нейроинтраскопическом (КТ или МРТ) исследовании в динамике.

Рубрика «болезнь Альцгеймера», принятая в МКБ-10, предусматривает выделение пресенильного (рубрика F00.0.) и сенильного (рубрика F00.1.) типов БА. Такое разграничение по возрастному принципу в целом отражает существо концепции гетерогенности деменций альцгеймеровского типа, разработанной на основании клинических, нейропсихологических, нейрофизиологических, нейроинтраскопических, нейрохимических и генетических данных [2, 5, 9, 24 76, 158]. Пресенильный и сенильный типы БА в основном соответствуют болезни Альцгеймера и сенильной деменции в их классическом понимании. Однако тип с ранним началом может наблюдаться и в возрасте старше 65 лет, а тип с поздним началом иногда развивается ранее достижения возраста 65 лет. Для дифференциации F00.0 и F00.1 могут использоваться следующие критерии, но надо помнить, что статус такого подразделения все еще дискуссионен.

Диагноз БА с ранним началом (пресенильный тип) ставился на основании следующих клинических признаков: 1) начало заболевания в пресенильном возрасте (до 65 лет); 2) постепенное прогрессирование нарушений мнестико-интеллектуальных функций; 3) сочетание мнестических расстройств и нарушений одной или нескольких высших корковых функций: речи, праксиса, оптико-пространственной деятельности; 4) относительная сохранность основных личностных особенностей и сознания болезни (или чувства собственной измененности); реже – личностная трансформация по типу нивелировки личностных особенностей при отсутствии критики, сочетающаяся с аспонтанностью либо заострением личностных особенностей с психопатоподобными формами поведения [45]. Указанные критерии диагностики БА в классическом ее понимании, в целом соответствуют критериям болезни Альцгеймера с ранним началом, принятым МКБ-10.

Диагноз БА с поздним началом (сенильный тип) устанавливался при наличии следующих клинических признаков: 1) начало в сенильном возрасте

(65 лет и более); 2) постепенное и более медленное, чем при классической БА, прогрессирование нарушений мнестико-интеллектуальных функций; 3) ранняя утрата критики к своему состоянию; 4) выраженные и изменения личности (трансиндивидуальная сенильная перестройка структуры личности): появление не свойственных ранее больным скупости, ригидности, эгоцентризма, конфликтности и подозрительности [20]. Приведенные критерии диагностики сенильной деменции в целом совпадают с критериями МКБ-10 для болезни Альцгеймера с поздним началом.

Критерии диагностики сосудистой деменции.

В соответствии с критериями МКБ-10 в пользу диагноза сосудистой деменции (СД) свидетельствуют: – внезапное начало; – очаговые неврологические знаки и симптомы; – сосудистые изменения по данным нейровизуализации или нейроморфологического исследования; – артериальная гипертензия; – эмоциональная лабильность, преходящие депрессивные расстройства, насильственный смех или плач; – кратковременные эпизоды помрачения сознания; – относительная сохранность личности и самооценки.

Критерии диагностики сосудистой деменции, разработанные исследовательской группой Национального института неврологических заболеваний и инсульта – Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук NINDS-AIREN [301].

- I. Критерии для постановки диагноза вероятной сосудистой деменции: А. Деменция. В. Наличие цереброваскулярного заболевания. С. Наличие взаимосвязи между этими двумя заболеваниями: 1. Развитие деменции на протяжении 3 месяцев от начала установленного инсульта. 2. Внезапное ухудшение когнитивного функционирования или его флуктуации, ступенчатое прогрессирование когнитивного дефицита.
- II. Клинические проявления, свидетельствующие в пользу диагноза вероятной сосудистой деменции: А. Раннее развитие нарушений ходьбы. В. Наличие в анамнезе неустойчивости и частых, неспровоцированных

падений. С. Раннее развитие нарушений мочеиспускания (учащения, императивные позывы и др.), не связанных с урологическими заболеваниями. D. Псевдобульбарные нарушения. E. Изменения личности и настроения.

III. Клинические проявления, делающие диагноз сосудистой деменции маловероятным: А. Раннее развитие нарушений памяти, прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций при отсутствии соответствующих изменений вещества мозга при визуализации. В. Отсутствие очаговых неврологических симптомов, за исключением когнитивных нарушений. С. Отсутствие признаков цереброваскулярного заболевания по данным нейровизуализации.

Критерии диагностики смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции.

Смешанная деменция (СмД) диагностировалась в тех случаях, когда имелись одновременное сочетание клинических и анатомических признаков БА и сосудистого мозгового процесса, в то же время невозможно объяснить клиническую картину или особенности течения процесса у данного пациента, исходя из концепции одного заболевания.

Критерии оценки этапа заболевания

При оценке состояния больных обязательно учитывали этап развития заболевания. В динамике болезни выделялись три основных этапа – инициальный, этап клинически выраженной деменции и конечный этап. На этапе инициальных расстройств выделяли две стадии – сомнительной и мягкой деменции. Этап клинически выраженной деменции также подразделялся на две стадии – умеренного и тяжелого слабоумия. Этапы заболевания соответствовали приведенным в литературе [9, 20, 210, 335]. Разграничение инициального этапа и этапа клинически выраженной деменции на указанные выше стадии основывалось на степени выраженности социальной и бытовой

дезадаптации, а также на глубине интеллектуально-мнестического снижения и корковых очаговых расстройств.

Состояние больных, включенных в исследование определялось синдромом деменции мягкой, умеренной или тяжелой степени выраженности, в соответствии с критериями шкалы клинической оценки слабоумия Clinical Dementia Rating (CDR) [251], где мягкой, умеренной и тяжелой деменции соответствуют рубрики CDR-1, CDR-2 и CDR-3.

Этап мягкой деменции характеризуется нарушениями памяти (особенно на текущие события), которые становятся очевидными для окружающих, трудностями в хронологической, а также в географической ориентировке. Возникают явные затруднения в мыслительных операциях, при этом особенно страдает абстрактное мышление, возможности обобщения, суждения, сравнения. Больные уже не могут самостоятельно выполнять финансовые операции, вести корреспонденцию, путешествовать, хотя еще сохраняют способность к самообслуживанию и в значительной мере – к независимому проживанию. При БА с ранним началом нарушения высших корковых функций (речи, праксиса, оптико-пространственной деятельности) уже на этапе мягкой деменции достигают отчетливой выраженности. БА с поздним началом в отличие от пресенильного типа заболевания дебютирует исключительно амнестическими расстройствами. Последние чаще всего сочетаются с личностными изменениями по типу так называемой сенильной перестройки структуры личности или (реже) по психопатическому типу в виде резкого, нередко гротескного заострения характерологических особенностей пациента.

По критериям шкалы CDR, этап мягкой деменции характеризовался: 1) постоянным умеренным снижением памяти (более выраженным в отношении текущих событий, а не событий недавнего и отдаленного прошлого), влияющим на повседневную деятельность; 2) частичным умеренным нарушением ориентировки во времени при сохранении ориентировки в окружающей обстановке, но с возможным ее нарушением в условиях малознакомой местности; 3) нарушениями абстрактного мышления (трудности

формирования логических умозаключений, суждений, обобщений, сравнений), выявляемыми при решении повседневных задач; 4) невозможностью самостоятельного социального функционирования на доболезненном уровне при полной сохранности внешних форм поведения; 5) легкими, но достаточно выраженными затруднениями в выполнении наиболее сложных видов домашней деятельности; 6) необходимостью общего присмотра за больным.

Этап умеренной деменции характеризуется проявлениями 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 наблюдаются 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, необходима постоянная поддержка и помощь, даже в самообслуживании. Для больных БА с поздним началом 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.

В соответствии с критериями CDR, этап умеренной деменции характеризуется: 1) выраженными нарушениями памяти при частичной сохранности воспроизведения хорошо упроченных сведений, в то время как вновь приобретенная информация быстро утрачивается; 2) выраженным нарушением ориентировки во времени, частичным нарушением ориентировки в привычной обстановке и более выраженным ее расстройством в условиях малознакомой местности; 3) выраженными нарушениями абстрактного мышления (трудности формирования логических умозаключений, суждений,

обобщений, сравнений), выявляемыми при решении элементарных повседневных задач; невозможностью самостоятельного социального функционирования при относительной сохранности внешних форм поведения; 4) выраженными трудностями в повседневной деятельности с сохранением возможности выполнять только простую домашнюю работу; 5) необходимостью оказания помощи в личном самообслуживании и выполнении гигиенических навыков.

Этап тяжелой деменции характеризуется тотальной деменцией с глубоким распадом памяти, полной фиксационной амнезией и амнестической дезориентировкой, близкой к тотальной. Больные 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, а также и навыки психомоторики. Они не способны к самостоятельному существованию, нуждаются в постоянном уходе и надзоре.

В соответствии с критериями CDR, этап тяжелой деменции характеризуется: 1) тяжелыми нарушениями памяти, с сохранностью только фрагментов событий; 2) невозможностью ориентироваться в людях; 3) неспособностью формировать суждения; 4) отсутствием независимых действий вне дома и крайне ограниченной возможностью функционирования в быту, в т.ч. гигиенических навыков; 5) отсутствием активности за пределами своей комнаты; 6) необходимостью постоянного ухода, помощи во всем, частыми нарушениями функций тазовых органов (недержание мочи и кала).

Приведенные критерии диагностики мягкой, умеренной и тяжелой деменции соответствуют разработанным в НЦПЗ РАМН диагностическим указаниям для мягкой, умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа (Гаврилова С.И. и соавт., 1990).

Для стандартизации критериев включения в исследование использовались следующие *психометрические шкалы*: 1) мини-тест для

- оценки психического состояния – Mini Mental State Examination (MMSE) [142];
- 2) шкала клинической оценки деменции – Clinical Dementia Rating (CDR) [251];
 - 3) ишемическая шкала Хачински [164].

С помощью набора психометрических тестов в шкале MMSE оценивалась степень выраженности нарушения различных психических функций, а именно, памяти (непосредственного воспроизведения информации и воспроизведения после интерференции), речи (ее номинативной функции), ориентировки во времени и пространстве, счета и внимания, конструктивно-пространственной деятельности, усвоения устной и письменной инструкции, а также перцептивно-моторных навыков.

С помощью шкалы CDR устанавливалась стадия деменции.

Ишемическая шкала Хачински позволяла оценить вероятность сосудистого поражения головного мозга на основании критериев внезапного начала заболевания, ступенеобразного ухудшения, флуктуирующего течения, относительной сохранности личности, наличия депрессивных нарушений и слабодушных реакций, артериальной гипертензии и инсульта в анамнезе, соматических жалоб, признаков атеросклероза и очаговых неврологических знаков в статусе и анамнезе.

Для оценки наличия поведенческих и психотических симптомов использовались нейропсихиатрический опросник (NPI) [112] и шкала поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера (BEHAVE-AD) [292].

На первом этапе исследования изучалась частота и синдромально-нозологическая структура некогнитивных психических расстройств в контингенте пожилых пациентов, госпитализированных в геронтопсихиатрические отделения психиатрического стационара.

**Демографическая и клиническая характеристика обследованного
стационарного контингента больных деменцией**

Показатель		
Средний возраст, лет Me [Q ₁ ;Q ₃]	75 [68; 81]	
Всего больных	106	100%
Пол		
Мужчины	35	33%
Женщины	71	70%
Диагноз		
Деменция при БА с ранним началом	10	9,4%
Деменция при БА с поздним началом	23	21,7%
Смешанная деменция	25	23,6%
Сосудистая деменция	32	30,6%
Деменция сложного генеза	16	15,1%
Стадии деменции		
Мягкая	13	12,3%
Умеренная	62	58,4%
Тяжелая	31	29,3%

С этой целью были обследованы больные, находившиеся на 1 марта 2010 года на стационарном лечении в трех геронтопсихиатрических отделениях (1 мужское и 2 женских) ГБУЗ Психиатрической клинической больницы №15 Департамента здравоохранения г. Москвы. Вначале была проведена однодневная перепись всех пациентов, а затем в течение 2 месяцев было проведено клинико-эпидемиологическое исследование этих пациентов. Общая численность больных на момент проведения обследования составила 149 человек, из них с деменцией было 106 больных. Демографическая и клиническая характеристики больных представлены в таблице 1.

Медиана возраста больных составила 75 лет [69; 80]. Около половины обследованных пациентов с деменцией было в возрастной категории от 70 до 79 лет (рис.1).

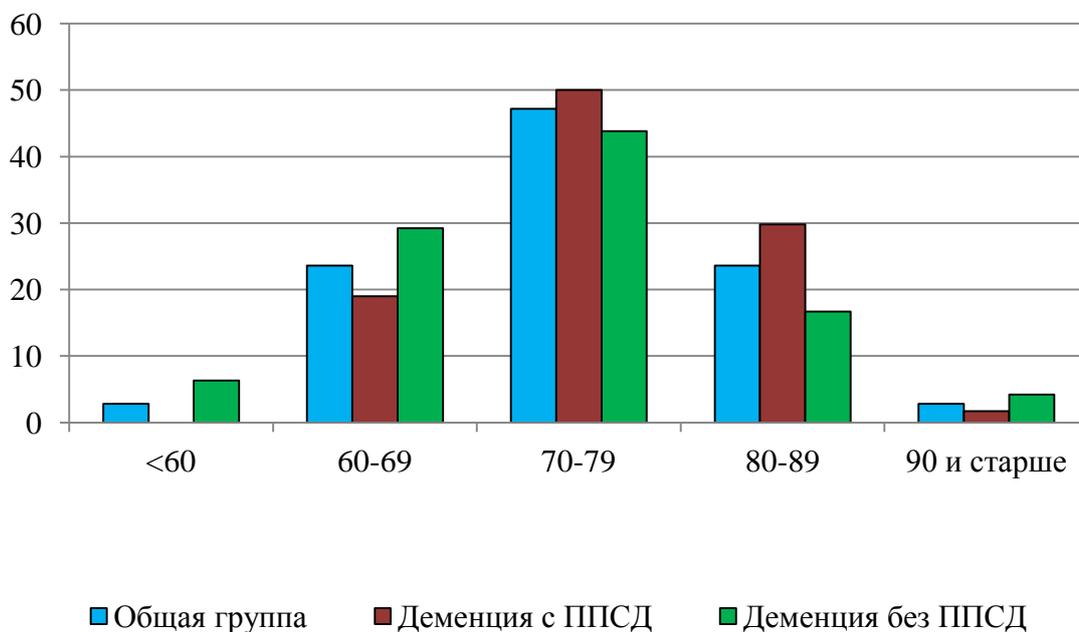


Рисунок 1. Распределение пациентов с деменцией в зависимости от возраста (%).

При сравнении больных с деменцией с ППСД и без таковых выяснилось, что больные с ППСД были немного старше, так медиана возраста в этой группе составила 75,5 [72; 81] лет, а в группе без ППСД 74 [68; 79] года, однако в обеих группах преобладали пациенты в возрасте от 70 до 79 лет. Почти треть больных, не имевших ППСД (29,2%) относилось к возрастной категории от 60 до 69 лет, тогда как в группе с ППСД такая же доля больных (29,3%) приходилась на возрастную категорию от 80 до 89 лет (рис.1).

Диагностическое распределение больных на момент проведения обследования было следующим (таб.1): у большинства больных была диагностирована БА 33 больных (51,1%), из них 10 (9,4%) пациентов с ранним началом БА, 23 (21,7%) – БА с поздним началом. У 25 (23,6%) больных была

диагностирована смешанная деменция (СмД), определявшаяся сочетанием сосудистых и нейродегенеративных изменений, у 32 (30,2%) больных диагностирована сосудистая деменция (СД) и у 16 (15,1%) пациентов – деменция сложного генеза (ДСГ), т.е. сочетание сосудистого процесса с хроническим алкоголизмом или травматическим поражением головного мозга.

Оказалось, что среди находившихся в стационаре больных преобладали пациенты на стадии умеренной деменции – 58,4%, на стадии тяжелой деменции – 29,3% и меньше всего на стадии мягкой деменции – 12,3% (таб.1).

Задачей второго этапа исследования было изучение психопатологической характеристики как некогнитивных психических расстройств, так и структуры деменции в целом у пациентов с БА.

Критерии включения этих больных в проводившиеся исследования были следующими: возраст старше 45 лет; клинический диагноз «вероятной» БА по критериям NINCDS/ADRDA; диагноз деменции при БА по МКБ-10 (код F00.0 и F00.1); наличие поведенческих и психотических расстройств не меньше 4 баллов по шкале NPI и BEHAVE-AD; 4) соответствие состояния больных критериям мягкой, умеренной или тяжелой стадиям деменции по шкале CDR; 5) оценка состояния когнитивных функций от 0 до 25 баллов по шкале MMSE; 6) оценка по шкале Хачински ≤ 4 баллам;

Из исследования *исключались* больные, имевшие: 1) неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, сосудистую деменцию, инсульт, эпилепсию, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы; 2) неопластические и/или травматические повреждения головного мозга; 3) системные заболевания; 4) нозологически иные психические болезни, тяжелую органическую патологию, злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекцию, сахарный диабет в стадии декомпенсации и другие эндокринные заболевания; 5) алкоголизм и/или

лекарственную зависимость; б) медикаментозную или иную интоксикацию; 7) дефицит фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂.

Общая характеристика материала

Общее число больных, включенных в исследование, составило 255 человек, из них 36 мужчины и 219 женщины. Соотношение мужчин и женщин равнялось 1:6,1. (Табл.2).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от клинического типа БА и пола

Клинические группы	Всего больных		Клинический тип БА			
			БА с ранним началом		БА с поздним началом	
Пол	N	%	N	%	N	%
Мужской	36	14,1	19	15,2	17	13,1
Женский	219	85,9	106	84,8	113	86,9
Всего	255	100	125	100	130	100

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от возраста к моменту начала исследования и клинического типа БА

Клинические группы	Всего больных		Клинический тип БА			
			БА с ранним началом		БА с поздним началом	
Возраст больных	N	%	N	%	N	%
до 50 лет	1	0,4	1	0,8	0	0
50-59 лет	12	4,7	12	9,6	0	0
60-69 лет	64	25,1	62	49,6	2	1,5
70-79 лет	106	41,5	44	35,2	62	47,8
80-89 лет	70	27,5	6	4,8	64	49,2
90 лет и старше	2	0,8	0	0	2	1,5
Всего	255	100	125	100	130	100

Возраст больных к моменту начала исследования был в диапазоне от 49 до 92 лет, медиана возраста 75,0 [68,0; 80,0] лет. Наибольшее число больных (41,5%) было в возрастной категории от 70 до 79 лет, 25,1 % больных – в возрасте 60-69 лет и 27,5% – в возрасте 80-89 лет. Только 4,7% больных было в возрасте до 60 лет и около 1,0% пациентов старше 90 лет (табл. 3, рис. 2).

При БА с ранним началом медиана возраста на момент включения в исследование составила 68,0 [63,0; 73,0] года, а у больных БА с поздним началом – 80,0 [77,0; 83,0] года. Более чем у половины больных БА с ранним началом (60,0%) возраст к началу исследования не превышал 70 лет, тогда как у 98,5% пациентов БА с поздним началом он был выше 70 лет.

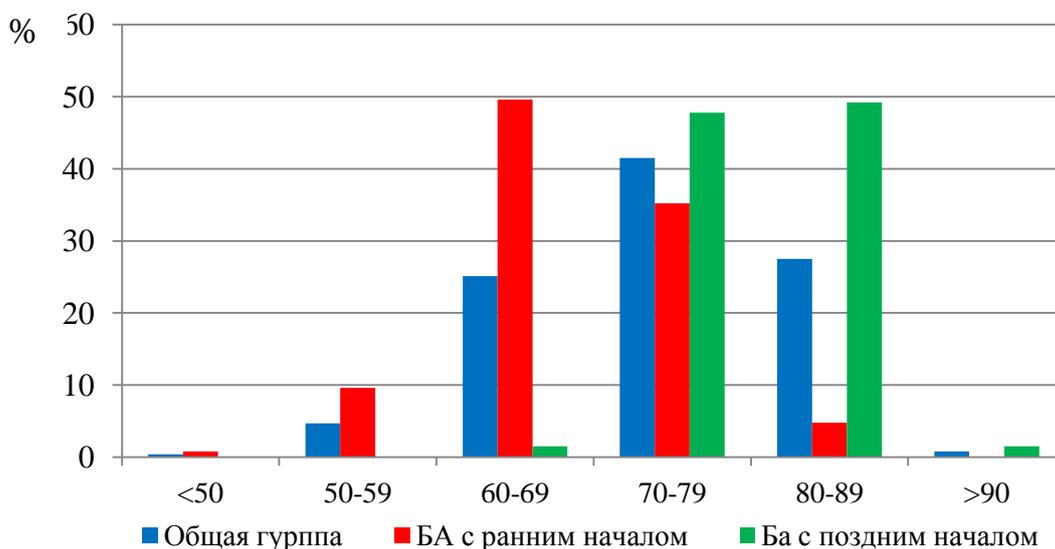


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от возраста к моменту начала исследования и клинического типа БА

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от уровня образования

Клинические группы Уровень образования	Всего больных		Клинический тип БА			
	Число больных	%	БА с ранним началом		БА с поздним началом	
			Число больных	%	Число больных	%
Начальное	17	6,7	2	1,6	15	11,5
Среднее	89	34,9	43	34,4	46	35,4
Высшее	149	58,4	80	64,0	69	53,1
Всего	255	100	125	100	130	100

В группе исследованных больных преобладали лица с высшим образованием (58,4%) (Табл.4). 1/3 пациентов имела среднее образование (34,9%), 6,7% – начальное. Значимых различий в распределении больных по образовательному уровню с разными клиническими типами БА не выявлено.

Таблица 5

Распределение больных в зависимости от клинического типа БА и этапа деменции

Клинические группы Этап деменции	Всего больных		Клинический тип БА			
			БА с ранним началом		БА с поздним началом	
	N	%	N	%	N	%
Мягкая деменция	41	16,1	14	11,2	27	20,8
Умеренная деменция	119	46,7	45	36,0	74	56,9
Тяжелая деменция	95	37,2	66	52,8	29	22,3
Всего	255	100	125	100	130	100

Обследованные больные распределялись по клиническим типам БА и этапам деменции следующим образом. У 125 пациентов (49,0%) установлена БА с ранним началом, а у 130 (51,0%) – БА с поздним началом. 41 больной (16,1%) находился на стадии мягкой деменции, у 119 (46,7%) – умеренной деменции и 95 (37,2%) больных на стадии тяжелой деменции. При БА с ранним началом значительно преобладали пациенты на этапе тяжелой деменции (52,8%); тогда как при БА с поздним началом значительно большее число больных соответствовали этапу умеренной деменции (56,9%) (Табл.5). При этом наименьшая доля больных как при БА с ранним, так и с поздним началом была на стадии мягкой деменции (соответственно 11,2 и 20,8%).

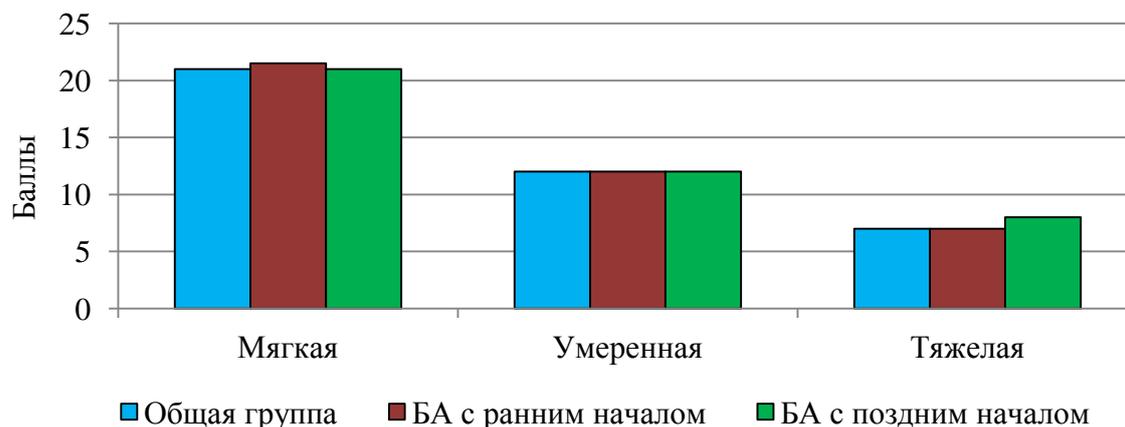


Рисунок 3. Медиана суммарного показателя по шкале MMSE на разных этапах деменции

В соответствии с этапами деменции проанализированы показатели когнитивного функционирования (по шкале MMSE) в зависимости от клинического типа БА. Значимых различий в показателях по шкале MMSE между БА с ранним и БА с поздним началом выявлено не было (рис. 3). Суммарные показатели шкалы MMSE на стадии мягкой, умеренной и тяжелой деменции соответствуют среднестатистическим показателям по данной шкале для соответствующих стадий деменции.

Таблица 6

Распределение больных в зависимости от возраста начала заболевания и клинического типа БА

Клинические группы Возраст начала БА	Всего больных		Клинический тип БА			
			БА с ранним началом		БА с поздним началом	
	N	%	N	%	N	%
-до 50 лет	7	2,7	7	5,6	0	0
-50-59 лет	45	17,6	45	36,0	0	0
-60-69 лет	116	45,5	73	58,4	43	33,1
-70-79 лет	77	30,3	0	0	77	59,2
-80 лет и >	10	3,9	0	0	10	7,7
Всего	255	100	125	100	130	100

Медиана возраста начала заболевания при БА составила 66,0 [60,0; 72,0] года. БА с ранним началом начиналась в возрасте от 44 до 65 лет, а БА с поздним началом – от 65 до 87 лет (медиана возраста начала болезни, соответственно, составила 59,0 [57,0; 63,0] года и 72,0 [69,0; 77,0] года). Начало БА в большей части случаев (45,5%) приходилось на 60-69 лет; в 1/3 части случаев – на 70-79 лет (30,3%), у 17,6% больных – на возраст 50-59 лет, у 3,9% – после 80 лет и 2,7% – до 50 лет (Табл.6).

В большинстве случаев (64,8%) дебют БА с ранним началом приходился на возрастной период 60-69 лет, реже (36,0%) ее начало приходилось на 50-59 лет. До 50 лет БА начиналась редко (5,6%). Начало БА с поздним началом

чаще всего приходилось на возраст 70-79 лет (59,2%), в возрастном периоде 60-69 лет деменция началась у 33,1% больных, реже у данной категории больных заболевание началось после 80 лет (7,7%).

Таблица 7

Распределение больных в зависимости от продолжительности течения БА к моменту обследования

Продолжительность БА	Число больных	%
-1-4 года	53	20,8
-5-10 лет	151	59,2
-11 лет и >	51	20,0
Всего	255	100

Продолжительность течения БА до включения в исследование в исследованной когорте составила от 1 года до 23 лет (медиана продолжительности составила 7,0 [5,0; 9,0] лет). У больных с ранним началом БА она была более длительной ($7,4 \pm 4,2$ года), чем у пациентов с поздним началом БА ($5,6 \pm 4,0$ года). В большей части случаев (59,2%) продолжительность заболевания до начала исследования составила от 5 до 10 лет, у 1/5 части пациентов продолжительность была от 1 до 4 лет (20,8%) или превышала 11 лет (20,0%) (Табл.7).

Таким образом, сравнение пациентов по демографическим показателям (по полу и образовательному уровню) не выявило значимых различий между группой пациентов с ранним и поздним началом БА. Различия параметров, характеризующих возраст включения в исследование и возраст начала заболевания, отражают клиническую гетерогенность БА. Следует отметить, что группа пациентов с ранним началом БА оказалась значимо более тяжелой по выраженности когнитивных расстройств по сравнению с пациентами с поздним началом БА.

Методы исследования

Основным методом исследования был клинико-психопатологический, на основании которого производилась квалификация психического статуса и

оценка динамики развития заболевания. Помимо этого, использовались психометрический и нейроинтраскопический методы обследования.

Все больные были обследованы методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) в лаборатории компьютерной томографии ФГБНУ НЦПЗ. МРТ осуществлялась с помощью низкопольного (0,12 Тл) аппарата "Образ-1" (НПО "Аз", Россия) в режимах спин- и мультиэхо с оценкой T1 и T2 взвешенных изображений.

При МРТ исследовании головы признаки церебрально-сосудистой патологии выявлены у 89 больных (34,9%) (Табл.8). У 22,0% больных они характеризовались наличием лейкоараиозиса (рентгенологического признака, характеризующего пониженную плотность мозговой ткани) и единичными перивентрикулярными очагами у 8,2% больных, в проекции лучистого венца у 2,7%, лентикулярного ядра у 2,0%. Очаги имели четкие контуры, их диаметр был от 3 до 15 мм. Большая часть больных (84,3%) с признаками церебрально-сосудистой патологии ко времени обследования находилась в возрасте старше 70 лет и у них диагностировалась БА с поздним началом.

Таблица 8

Распределение обследованных больных в зависимости от наличия признаков церебрально-сосудистой патологии (по данным МРТ исследования)

Церебрально-сосудистая патология	Число больных	%
Лейкоараиозис, в том числе локализованный	56	22,0
-перивентрикулярно, двухсторонне	43	16,9
-перивентрикулярно и в семиовальных центрах	9	3,5
-перивентрикулярно, в семиовальных центрах и лучистом венце	4	1,6
Единичные очаги, в том числе расположенные:	33	12,9
-перивентрикулярно	21	8,2
-в проекции лучистого венца	7	2,7
-в проекции лентикулярного ядра	5	2,0
Всего	89	34,9

У большинства БА МРТ картина была представлена в основном признаками наружной и внутренней гидроцефалии. При этом у больных как с ранним, так и с поздним началом БА наружная гидроцефалия была более выражена, чем внутренняя.

Исследование включало также соматическое и неврологическое обследование пациентов, получение лабораторных данных (анализы крови и мочи) и электрокардиографию.

Таблица 9

Распределение больных в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия	Число больных	%
Гипертоническая болезнь 1 (легкой) степени	74	29,0
Гипертоническая болезнь 2 (умеренной) степени	109	42,8
Всего	183	71,8

Артериальная гипертензия выявлялась в 183 случаях (71,8%). У 68 больных (29,0%) отмечались гипертоническая болезнь 1 степени, при которой отмечались эпизодические подъемы артериального давления, связанные с волнением или нервным перенапряжением и не превышавшие 159/99 мм рт. ст. У 115 пациентов (42,8%) диагностирована гипертоническая болезнь 2 степени, требовавшая регулярного приема гипотензивной терапии (Табл.9).

Таблица 10

Распределение больных в зависимости от наличия кардиальной патологии

Кардиальная патология	Число больных	%
Ишемическая болезнь сердца	168	65,9
-атеросклеротический кардиосклероз	157	61,6
-постинфарктный кардиосклероз	11	4,3
Нарушение проводимости	21	8,2
Нарушение ритма (единичные экстрасистолы)	9	3,5
Всего	198	77,6

Кардиальная патология была обнаружена у 198 обследованных пациентов (в 77,6%). У 168 больных (65,9%) диагностирована ишемическая болезнь сердца. Нарушения проводимости выявлены у 21 больного (8,2%), а нарушения сердечного ритма – у 9 больных (3,5%) (Табл.11).

Таким образом, признаки церебрально-сосудистой патологии, характеризующейся наличием лейкоараиозиса и единичных мелких очагов, расположенных в подкорковых структурах, выявлены у 1/3 больных БА, преимущественно старшего возраста (старше 70 лет). Гипертоническая болезнь выявлена у 71,8% из 255 больных, у 1/3 больных выявлена гипертоническая болезнь легкой степени, которая не требовала постоянного приема гипотензивной терапии. Кардиальная патология (проявлявшаяся, главным образом, атеросклеротическим кардиосклерозом) установлена у 77,6% больных. Несмотря на сопутствующую церебральную и кардиальную патологию состояние больных было стабильным, что соответствовало критериям отбора больных для исследования.

Методы лечения

В процессе исследования всем больным было проведено лечение. В качестве средства коррекции холинергической недостаточности использовали ипидакрин, ривастигмин и галантамин представляющие собой обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Для коррекции нарушений глутаматергического обмена использовали мемантин – модулятор глутаматергической системы. Как средства для коррекции некогнитивных психических расстройств использовались различные антипсихотические препараты, как атипичные антипсихотики (рисперидон и кветиапин), так и типичные нейролептики. Дозы, длительность и схемы приема препаратов описаны в соответствующих главах.

Для анализа опыта использования атипичных антипсихотиков из 255 больных БА была выбрана группа из 52 человек, имеющих некогнитивные

психические расстройства и получавших терапию рисперидоном и кветиапином на протяжении 56 дней.

Распределение больных по терапевтическим группам, представлено в таблице 11. Возраст больных был от 49 до 88 лет. Значимых различий между 2-мя терапевтическими группами выявлено не было ни по одному из параметров представленных в таблице 28, хотя медиана продолжительности заболевания на момент начала терапии была выше у пациентов БА, лечившихся кветиапином, по сравнению с больными получавшими рисперидон (соответственно 5 и 2 года), а выраженность некогнитивных психических расстройств была несколько выше в группе больных лечившихся рисперидоном

Таблица 11

Сравнительная характеристика исследованных групп больных

Показатель	Группы больных	
	Рисперидон	Кветиапин
Число больных	23	29
Пол		
Мужчины	4	4
Женщины	19	25
Медиана возраста (годы) Me [Q ₁ ; Q ₃]	71,0 [62,0; 78,0]	69,0 [64,0; 74,0]
Медиана возраста начала заболевания (годы) Me [Q ₁ ; Q ₃]	70,0 [61,0; 78,0]	68,0 [62,0; 72,0]
Длительность заболевания	2,0 [1,5; 6,0]	5,0 [3,0; 6,0]
БА с ранним началом	9	11
БА с поздним началом	14	18
Тяжесть деменции		
Мягкая	7	7
Умеренная	9	14
Тяжелая	7	8
MMSE	12,0 [9,0; 17,0]	12,0 [9,0; 18,0]
ВЕНАВЕ-AD	19,0 [13,0; 22,0]	16,0 [12,0; 19,0]
ВЕНАВЕ-AD нагрузка на лицо, ухаживающее за больным (баллы) Me [Q ₁ ; Q ₃]	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]

Оценка эффективности терапии производилась до начала лечения, на 7-й, 28-й и 56-й дни терапии по шкале поведенческой патологии при БА (BEHAVE-AD), а также для оценки когнитивных функций использовалась шкала MMSE.

В соответствии с поставленными задачами нами была проведена оценка влияния разных видов патогенетической терапии на некогнитивные психические расстройства у больных с БА. Для этой цели из 255 больных были сформированы две когорты: первая из 87 человек для оценки эффективности холинергической терапии (ингибиторы ХЭ) и вторая из 55 человек для оценки влияния глутаматергической терапии (мемантин).

Оценка влияния терапии **ингибиторами ХЭ** на некогнитивные психические расстройства при БА была проведена на моделях ривастигмина, галантамина и ипидакрина в сравнении с антипсихотической терапией. Данное исследование выполнялось как простое, открытое в 4-х невыборочных группах больных с различной тяжестью БА. Все пациенты имели некогнитивные психические 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, во 2-й – галантамин в сочетании с антипсихотической терапией, в 3-й – ипидакрин в сочетании с антипсихотической терапией, а в 4-й – контрольной группе только антипсихотическую терапию. Распределение больных по группам в зависимости от тяжести деменции и результатов выполнения психометрических тестов представлено в таблице 12.

Не было установлено достоверных различий между исследуемыми группами ни по возрасту, ни по тяжести когнитивных нарушений. При сравнении психотических и поведенческих расстройств на момент начала исследования значимые различия в тяжести этих расстройств выявлялись только в группах больных принимавших галантамин и ипидакрин ($p=0,01027$).

Сравнительная характеристика исследованных групп больных

Показатели	Группы			
	Ривастигмин	Галантамин	Ипидакрин	Контрольная
Число больных	20	26	21	20
Средний возраст, лет Me [Q ₁ ; Q ₃]	80,0 [77; 83]	79,0 [76; 85]	80,0 [77; 83]	79,0 [74,5; 81]
Стадия деменции				
Мягкая	7	8	7	7
Умеренная	7	10	7	7
Тяжелая	6	8	7	6
Психометрические тесты, Me [Q ₁ ; Q ₃]				
MMSE	14,0 [8; 20]	13,0 [9; 20]	14,0 [9; 20]	14,5 [10,5; 20,5]
ADAS-cog	42,5 [35; 51,5]	47,0 [34; 57]	44,0 [39; 49]	40,5 [32; 52]
NPI	26,0 [13; 37,5]	28,5 [20; 39]	15,0 [12; 29]	25,0 [16,5; 33]

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 некогнитивных психических расстройств проводилась по шкале NPI.

Для оценки влияния **глутаматергической терапии** на некогнитивные психические расстройства при деменции нами было проведено открытое сравнительное исследование в 2-х невыборочных группах амбулаторных пациентов (55 человек) с умеренно-тяжелой и тяжелой БА, лечившихся с применением мемантина (1 группа) и не получавших никакой патогенетической терапии (2 группа).

В исследование включались мужчины и женщины (в постменопаузальном периоде) в возрасте от 50 до 85 лет, соответствовавшие клиническому диагнозу «вероятной» БА по критериям NINCDS/ADRDA и диагнозу БА по МКБ-10. Тяжесть деменции должна была соответствовать критериям умеренно-тяжелой или тяжелой стадии деменции по шкале CDR, с оценкой от 4 до 11 баллов по

шкале MMSE и оценкой по шкале Хачински менее 4 баллов. Больные должны были быть способны выполнять несложные психометрические тесты. Для включения больных в исследование было необходимо получить письменное информированное согласие пациента и/или опекающего его лица.

Из исследования исключались пациенты, имеющие: 1) неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктную деменцию, инсульт, эпилепсию, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС); 2) неопластические или травматические повреждения головного мозга; 3) системные заболевания; 4) психические болезни; 5) тяжелую органную патологию, злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекцию, сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания; 6) алкоголизм и/или лекарственную зависимость; 7) медикаментозную или иную интоксикацию; 8) артериальную гипертензию с уровнем систолического давления свыше 180 мм рт. ст.; 11) пациенты, получавшие в течение предшествующих 30 дней ингибиторы АХЭ или мемантин.

Больные, участвовавшие в исследовании, были случайным образом распределены в 2 группы: 30 пациентов, составили 1-ю группу, которая получала мемантин в дозе 20 мг/сут на протяжении 26 недель. 25 больных 2-ой группы за период наблюдения той же длительности никакой патогенетической терапии не получали.

Сравнительная демографическая и клиническая характеристика больных в сравниваемых терапевтических группах представлена в таблице 14.

Как следует из приведенных в таблице 14 данных, терапевтические группы оказались близкими по демографическим и клиническим характеристикам. Значимых различий по медиане групповой оценки когнитивных (шкала MMSE и SIB) и функциональных (шкала PSMS) возможностей больных в сравниваемых группах также не наблюдалось. При сравнении медианы

суммарной оценки по шкале NPI, оценивающей ППСД, так же не было выявлено значимых различий между 2-мя группами.

Таблица 14

Сравнительная характеристика исследованных групп больных

Группы больных	1-ая группа	2-ая группа
Показатели		
Число больных	30	25
Средний возраст, лет Me [Q ₁ ;Q ₃]	67,5 [62; 71]	72,0 [65; 76]
Пол:		
Мужчины	8	4
Женщины	22	21
Клинические формы БА:		
БА с ранним началом	22	14
БА с поздним началом	8	11
Тяжесть деменции:		
Умеренно-тяжелая	12	7
Тяжелая	18	18
Средние групповые оценки по шкалам:		
MMSE Me [Q ₁ ;Q ₃]	8,0 [6; 10]	8,0 [5,5; 9]
PSMS Me [Q ₁ ;Q ₃]	17,0 [14; 18]	18,0 [13; 22]
NPI Me [Q ₁ ;Q ₃]	16,0 [8; 28]	11,0 [8; 25]

Состояние пациентов в процессе исследования оценивали трижды: до начала терапии, к окончанию 26-й недели терапии. Оценка состояния когнитивных функций по шкале MMSE дополнительно производилась к окончанию 4-й, 8-й и 12-й неделям терапии, нежелательные явления регистрировались на всем протяжении исследования.

Методы динамической оценки состояния больных в терапевтических группах

Для оценки динамики изменения состояния мнестико-интеллектуальных функций в процессе терапии использовались следующие шкалы: MMSE и

ADAS-cog. Состояние когнитивных функций у пациентов БА на стадии тяжелой деменции оценивалось с помощью шкалы SIB, специально предназначенной для оценки больных на этой стадии деменцией [266].

Для оценки повседневной активности больных БА использовалась шкала физического самообслуживания PSMS [213]. Оценка состояния больных осуществлялась их родственниками или лицами, оказывающими помощь в уходе. Шкала PSMS включает в себя шесть пунктов: пользование туалетом, прием пищи, одевание, уход за собой, физическая способность к передвижению и умывание, пользование душем (ванной). Каждый пункт оценивается от 1 (без нарушения) до 5 (тяжелые нарушения) баллов, соответственно полный диапазон баллов от 6 до 30, чем выше сумма, тем хуже пациент себя обслуживает.

Несколько инструментов были использованы для количественной оценки некогнитивных психических расстройств на основе данных, полученных при клинической оценке пациентов с деменцией и опроса лиц, ухаживающих за больными. Первой шкалой оценки некогнитивных психических расстройств при БА была шкала ВЕНАВЕ-AD¹ [292]. Она позволяет оценить выраженность этих симптомов при БА и их динамику в результате лечения. Шкала ВЕНАВЕ-AD состоит из 2 частей. Первая часть оценивает 25 некогнитивных психических симптомов, которые сгруппированы в семь категорий (параноидные и паранойяльные бредовые идеи; галлюцинации; нарушение активности; агрессия; нарушение суточного ритма; аффективные нарушения; тревога и фобии). Оценка за каждый симптом выставляется по степени тяжести по четырем баллам от 0 до 3, где 0 – отсутствие симптома, а 3 – наибольшая выраженность симптома. Вторая часть оценивает опасность симптомов для пациента и нагрузку на лицо, ухаживающее за больным. По данной шкале опрашивается лицо, ухаживающее за больным и оцениваются симптомы отмечавшиеся за последние две недели.

¹ Полностью шкала представлена в Приложении 1.

Другая шкала, использовавшаяся для оценки поведенческих и психотических симптомов у пациентов с деменцией – NPI² [112], включает два пункта, оценивающих психотические симптомы (бред и галлюцинации), восемь – других некогнитивных расстройств (ажитация/агрессия, депрессия/дисфория, тревога, восторг/эйфория, апатия/безразличие, расторможенность, раздражительность/лабильность, аберрантное моторное поведение) и два для оценки нарушений в нейровегетативной области: сон и нарушение поведения в ночное время, аппетит и расстройства пищевого поведения. Шкала NPI использует стратегию минимизации времени обследования, так как подробные ответы даются только на те симптомы, которые оценены положительно при ответах на вопросы отбора. Во время опроса ухаживающего лица определяются как частота, так и тяжесть каждого из симптомов. Информацию для шкалы NPI получают от любого лица, знакомого с поведением больного за последние 4 недели. Таким образом шкала NPI имеет преимущества в оценке широкого спектра психопатологии, по сравнению с другими подобными инструментами, она может использоваться для оценки поведенческих расстройств при деменции различной этиологии и позволяет выявлять различные по интенсивности и частоте поведенческие и психотические нарушения и минимизировать время на проведение тестирования.

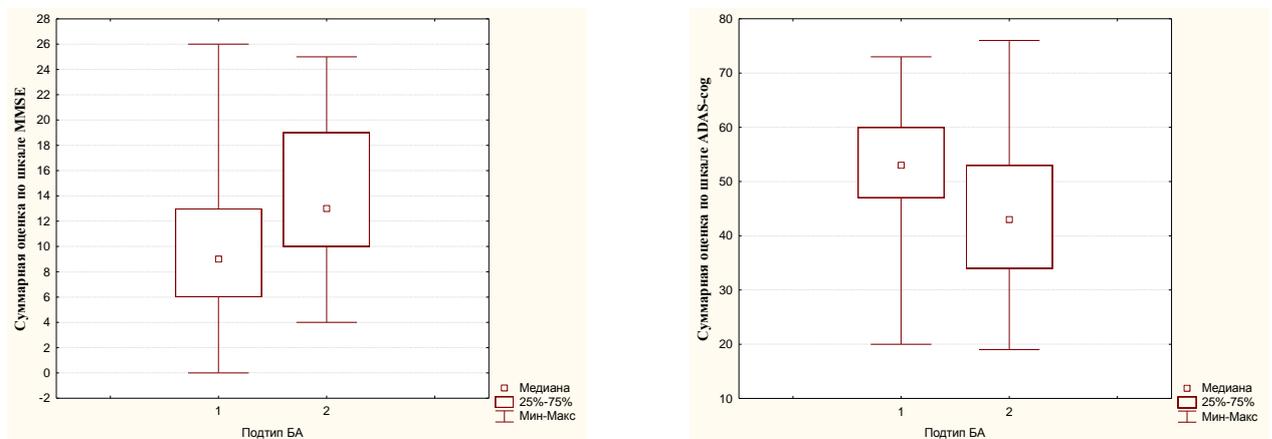
Оценка по когнитивным шкалам MMSE и ADAS-cog₁₁ до начала исследования выявила значимые различия между больными с разными клиническими типами БА. Так пациенты с ранним началом БА были значительно тяжелее пациентов с поздним началом БА, как по шкале MMSE, так и по шкале ADAS-cog₁₁ (таб.15, рис.4), что объясняется преобладанием в группе пациентов с ранним началом большего количества больных с тяжелой деменцией.

² Полностью шкала представлена в Приложении 2.

Состояние когнитивных функций и выраженность некогнитивных психических расстройств у обследованной когорты больных БА

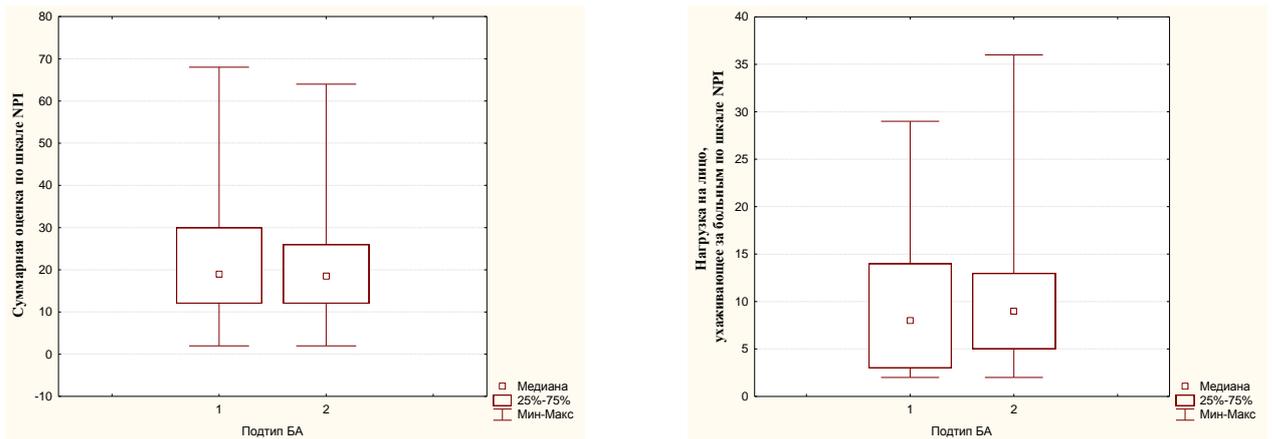
Клинические группы / Этап деменции	Общая группа N=255 Me [Q ₁ ; Q ₃]	Клинический тип БА	
		БА с ранним началом N=125 Me [Q ₁ ; Q ₃]	БА с поздним началом N=130 Me [Q ₁ ; Q ₃]
MMSE	11,0 [8,0; 16,0]	9,0 [6,0; 13,0]	13,0 [10,0; 19,0]*
ADAS-cog	49,0 [39,0; 56,0]	53,0 [47,0; 60,0]	43,0 [34,0; 53,0]*
NPI	19,0 [12,0; 29,0]	19,0 [12,0; 30,0]	18,5 [12,0; 26,0]
NPI нагрузка на лицо, ухаживающее за больным	9,0 [4,0; 14,0]	8,0 [3,0; 14,0]	9,0 [5,0; 13,0]
BEHAVE-AD	17,5 [12,0; 20,0]	17,0 [12,0; 22,0]	18,0 [12,0; 20,0]
BEHAVE-AD нагрузка на лицо, ухаживающее за больным	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]

*- различия между клиническими формами БА значимы $p < 0,00001$



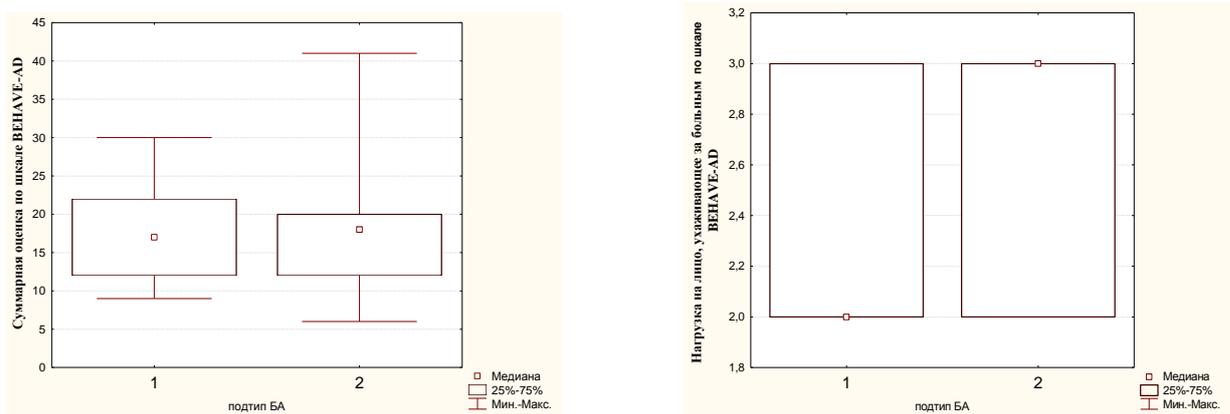
подтип БА: 1 – раннее начало, 2 – позднее начало

Рисунок 4. Состояние когнитивных функций у больных БА с ранним и поздним началом



подтип БА: 1 – раннее начало, 2 – позднее начало

Рисунок 5. Выраженность некогнитивных психических расстройств и нагрузки на ухаживающее лицо по шкале NPI у больных БА с ранним и поздним началом



подтип БА: 1 – раннее начало, 2 – позднее начало

Рисунок 6. Выраженность некогнитивных психических расстройств и нагрузки на ухаживающее лицо по шкале BEHAVE-AD у больных БА с ранним и поздним началом

До начала исследования медиана оценки по шкалам NPI и BEHAVE-AD, оценивающая некогнитивные психические расстройства, была значительно выражена и составила 19 баллов по шкале NPI и 17,5 баллов по шкале BEHAVE-AD. Однако сравнение результатов оценки по этим 2 шкалам в зависимости от типа БА значимых различий по выраженности ППСД выявлено

не было. Кроме того, не было установлено и значимых различий между клиническими типами БА по эмоциональной нагрузке на лиц, ухаживающих за больными, по обеим указанным шкалам (таб.15, рис.4, 5 и 6).

По шкале общего клинического впечатления CGI [84] производилась оценка степени изменения состояния больного в процессе терапии, при этом в большей мере во внимание принималось клиническое впечатление исследователя (с учетом его опыта и профессиональных навыков) и опекуна больного об изменении мнестико-интеллектуального, эмоционального и поведенческого функционирования пациента, нежели результаты психометрических данных. Шкала общего клинического впечатления о тяжести состояния CGI проста в применении и основана на клиническом опыте врача, который ее использует. Она состоит из 2 субшкал, отражающих оценку тяжести состояния и общую степень его изменения по 7-балльной системе: 1 балл означает значительное улучшение состояния, 2 – умеренное улучшение, 3 – минимальное улучшение, 4 – без изменений, 5 — минимальное ухудшение, 6 – значительное ухудшение, 7 – очень значительное ухудшение.

В качестве возможных предикторов терапевтического ответа проанализированы клинические показатели, характеризующие особенности заболевания и его течения, а также демографические показатели (пол, возраст).

Клинические исследования эффектов терапии выполнялись в соответствии с правилами качественной клинической практики (GCP) [21] по специально разработанным протоколам. Результаты исследования фиксировались в специально разработанных унифицированных индивидуальных картах больных, включавших данные клинико-психопатологического обследования, психометрического тестирования, а также параклинических исследований.

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoft Ink. (США) [39]. 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 критерий Вилкоксона для связанных групп. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. В случае сравнения более 2-х групп для нивелирования проблемы множественных сравнений учитывался коэффициент Бонферони, т.е. статистически достоверными считались различия при $p < 0,05/n$, где n – число сравниваемых групп ($n > 2$) [14]. Для статистического изучения связи между различными явлениями использовался *коэффициент ранговой корреляции Спирмена*. В этом случае определяется фактическая степень параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и дается оценка тесноты установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента. Чем больше объем выборки, тем меньшей величины коэффициента корреляции оказывается достаточно для того, чтобы корреляция была признана достоверной. В результате, при малом объеме выборки и сильная корреляция может оказаться недостоверной. Это объясняется большой возможностью обнаружения случайных связей, поскольку число всех сочетаний в малых выборках также мало. В то же время, при больших объемах выборки даже слабая корреляция между какими либо признаками может оказаться достоверной.

Таким образом применение стандартизованных клинических и психометрических шкал (MMSE, ADAS-cog и SIB) – для оценки состояния когнитивного функционирования на разных этапах БА, BEHAVE-AD и NPI – для оценки поведенческих и психотических симптомов, а также оценка их изменения в результате терапии создало предпосылки для изучения воздействия различных групп препаратов на некогнитивные психические расстройства при БА.

Фиксировались также все нежелательные эффекты терапии как после приема первой дозы исследуемых препаратов, так и вплоть до окончания исследования. Оценивалась связь нежелательных явлений с исследуемыми

препаратами, а так же тяжесть нежелательных явлений. Легкой степени тяжести оценивались нежелательные симптомы, если они были едва заметны для больного, не влияли на его повседневную активность; как умеренная тяжесть, если симптом достаточно выражен, но больной в состоянии продолжать исследование и как выраженная тяжесть, если больной не мог продолжать исследование.

Глава 3.

Структура контингента больных с деменцией и некогнитивными психическими расстройствами, находящихся в психиатрическом стационаре

Сплошное клинико-эпидемиологическое обследование больных, находившихся в 3х гериатрических отделениях психиатрического стационара позволило оценить частоту и синдромально-нозологической структуру некогнитивных психических расстройств у пожилых пациентов с деменцией.

У 58 из 106 (54,7%) обследованных больных с деменцией выявлены некогнитивные психические расстройства, у меньшей части больных с деменцией 48 (45,3%) наличие поведенческих и психических симптомов не установлено.

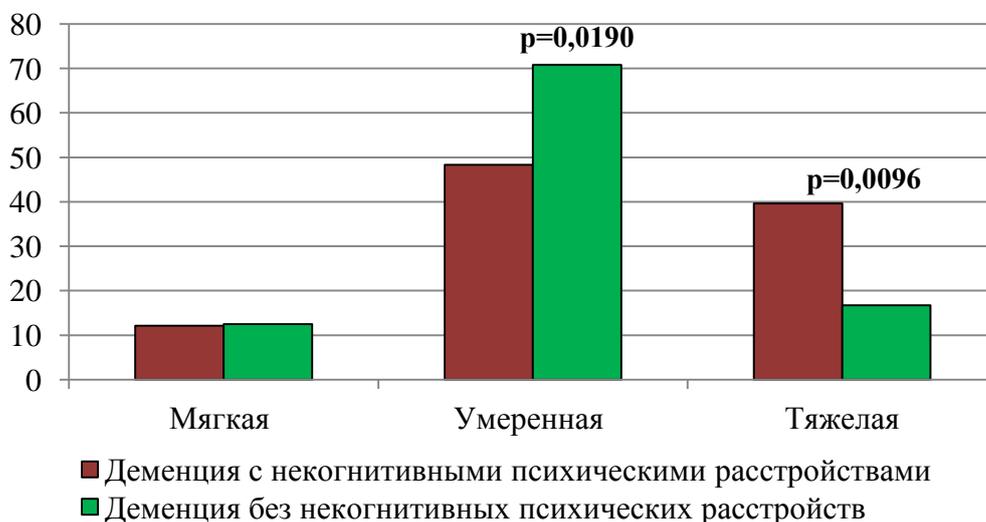


Рисунок 7. Распределение больных (в %) в зависимости от стадии деменции

Сравнение больных по тяжести деменции выявило значимое преобладание больных с тяжелой деменцией ($p=0,0096$) в группе с некогнитивными психическими расстройствами по сравнению с группой без некогнитивных психических расстройств (рис.7). На стадии умеренной деменции, наоборот, значимо преобладали больные без некогнитивных психических расстройств ($p=0,0190$). Различий между группами на стадии мягкой деменции выявлено не было.

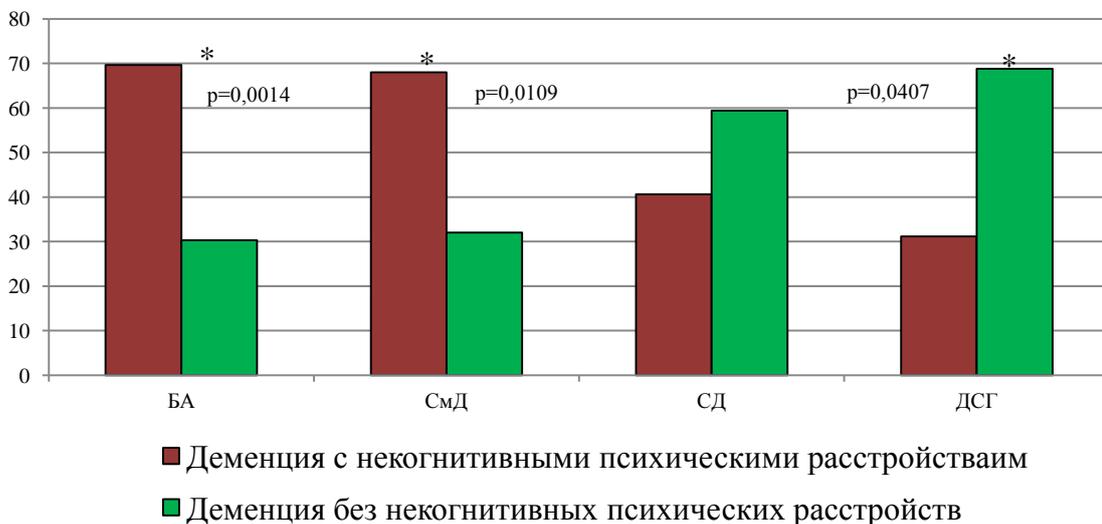


Рисунок 8. Распределение групп больных (в %) с деменцией в зависимости от нозологической принадлежности и наличия некогнитивных психических расстройств

Оказалось, что только при БА и СмД (альцгеймеровско-сосудистой) число больных с некогнитивными психическими расстройствами значимо преобладало, по сравнению с группой больных без таких расстройств (рис.8). В 2 других диагностических группах доля больных без некогнитивных психических расстройств была выше. Так пациентов с деменцией сложного генеза было вдвое меньше в группе с некогнитивными психическими симптомами соответственно 31,2% и 68,8% ($p=0,0407$) (рис.8). Значимых различий у пациентов с сосудистой деменцией в группах с и без некогнитивных

психических расстройств не было, хотя в этой нозологической группе доля больных без поведенческих и психотических расстройств преобладала (59,4%).

В общей сложности психотические расстройства присутствовали у 49 больных (46,2%). Преобладали состояния амнестической спутанности – 22 (20,8%) больных, которые определялись дезориентацией во времени и окружающей обстановке, сопровождалось бесцельной активностью, нарушением суточного ритма, а также в различной степени выраженными конфабуляторными расстройствами.

Таблица 16

Частота некогнитивных психических расстройств в изученной когорте больных с деменцией в зависимости от этапа заболевания

Клинические группы Симптомы	Мягкая деменция (N=13)		Умеренная деменция (N=62)		Тяжелая деменция (N=31)		Общее Количество (N=106)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства	5	38,5	9	14,5	5	16,1	19	17,9
Галлюцинации	0	0	4	6,5	4	12,9	8	7,5
Нарушение активности	1	7,7	10	16,1	17	54,8+*	28	26,4
Агрессия	4	15,3	10	16,1	14	45,2+	28	26,4
Нарушение ритма сон-бодрствование	1	7,7	14	22,6	16	51,6+*	31	29,2
Депрессии	5	38,5	13	21,0	7	22,6	25	23,6
Тревога	2	15,4	8	12,9	1	3,2	11	10,4
Спутанность	0	0	10	16,1	12	28,7+*	22	20,8

* - различия значимы между мягкой и тяжелой деменцией

+ - различия значимы между умеренной и тяжелой деменцией

Бредовые расстройства выявлены у 19 (17,9%) больных (таб.16, рис.9). У большинства из них бредовые расстройства ограничивались рудиментарными идеями ущерба, порой без конкретных подозрений в адрес тех или иных лиц. Из галлюцинаторных расстройств заметно чаще присутствовали зрительные галлюцинации (5,7%), а слуховые обманы восприятия отмечались в 3 раза реже (1,9%).

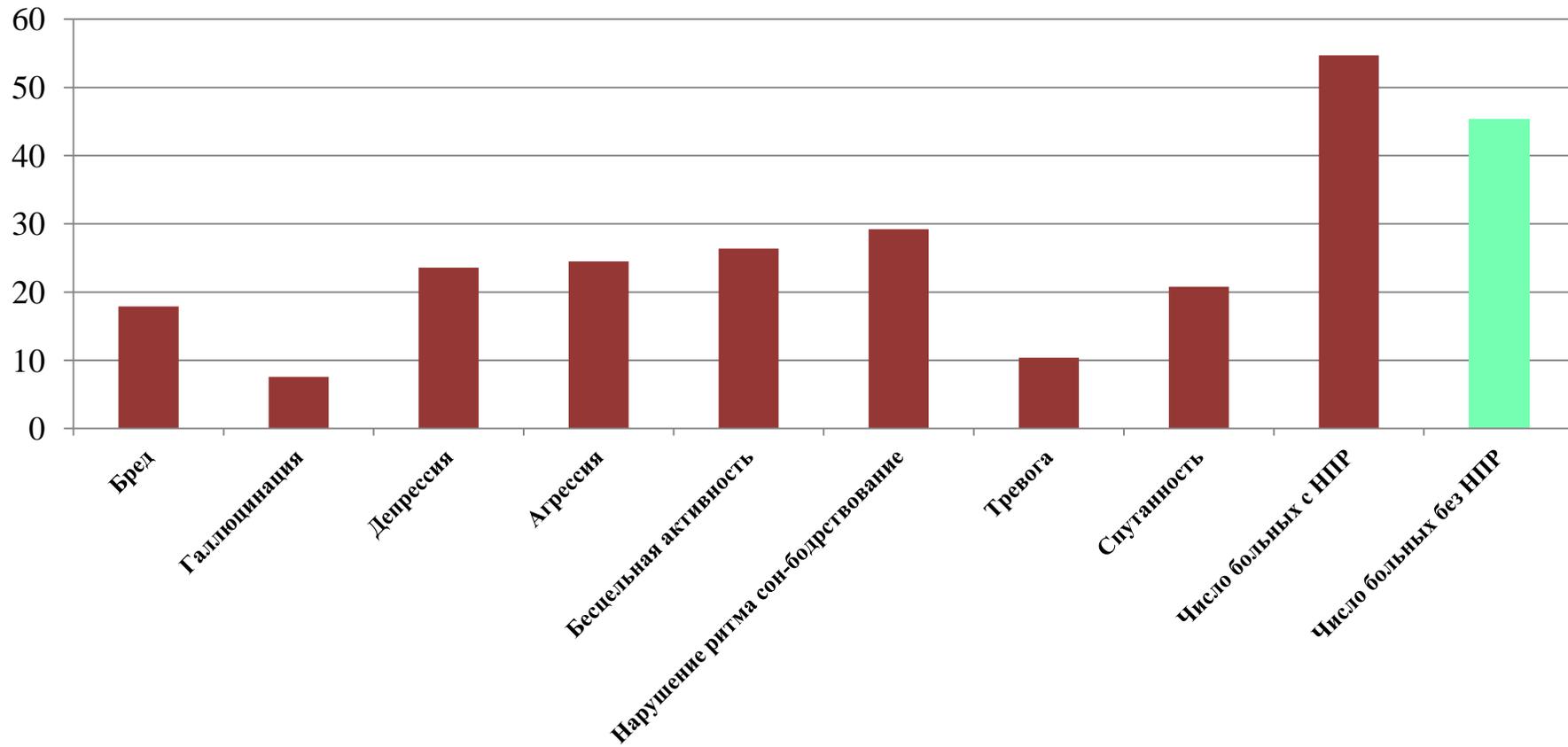


Рисунок 9. Частота некогнитивных психических расстройств (в %) у больных с деменцией различного генеза

* - различия значимы между мягкой и тяжелой деменцией
 + - различия значимы между умеренной и тяжелой деменцией

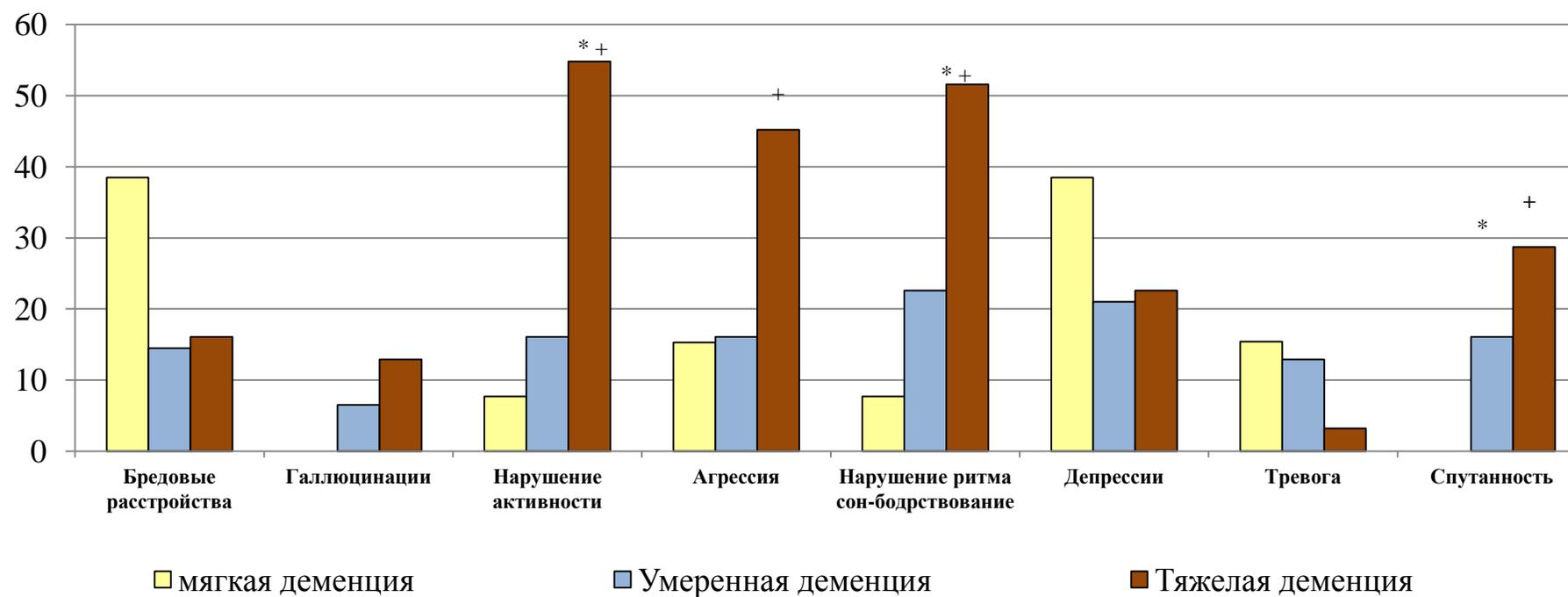


Рисунок 10. Частота некогнитивных психических расстройств (в %) в зависимости от стадии деменции

Двигательное беспокойство и агрессия наблюдались у 26 (24,5%) больных, при этом агрессивное поведение у большинства больных проявлялось только на вербальном уровне и лишь у 4-х пациентов присутствовала угроза физической расправы и попытки нападения на окружающих их лиц.

Бесцельная активность имела место у 28 больных (26,4%). Она выражалась чаще всего в блуждании или неадекватно стереотипном поведении в виде перебирания вещей, вязания узлов и т.п.

Аффективные нарушения были представлены исключительно депрессивным настроением, сопровождающимся нередко плаксивостью. Оно наблюдались у 25 больных (23,6 %), у 11 (10,4%) пациентов были выражены симптомы тревоги.

Анализ некогнитивных психических симптомов в зависимости от стадии заболевания показал, что частота бредовых расстройств, депрессивных и тревожных симптомов снижается по мере прогрессирования деменции (таб.16, рис 10). Частота поведенческих симптомов, таких как нарушение активности и нарушение ритма сон-бодрствование значимо увеличивается по мере прогрессирования от мягкой к тяжелой деменции (соответственно $p=0,0037$ и $p=0,0063$), а также от умеренной к тяжелой деменции (соответственно $p=0,0001$ и $p=0,0048$), при этом различия между мягкой и умеренной деменцией незначимы (таб.16, рис 10).

Частота галлюцинаторных расстройств и состояния спутанности наоборот, увеличивается по мере нарастания когнитивного дефицита. У больных на стадии мягкой деменции галлюцинаторных расстройств вообще не было выявлено. Агрессивное поведение чаще всего встречалось у больных деменцией на тяжелой стадии, причем различия в частоте агрессивного поведения между больными с умеренной и тяжелой деменцией оказались значимыми ($p=0,003$), значимых различий между группами с мягкой и тяжелой деменцией не было выявлено из-за малого числа больных с мягкой деменцией. По мере прогрессирования деменции от умеренной к тяжелой доля больных с состоянием спутанности значимо возрастала ($p=0,0157$).

Анализ частоты отдельных поведенческих и психотических симптомов был проведен в зависимости от типа деменции. Предварительно мы рассмотрели распределение больных в зависимости от тяжести когнитивных нарушений при каждом типе деменции (таб.17). В группе БА была большая доля больных с мягкой (18,2%) и тяжелой (33,3%) деменцией, чем в других группах, а для СД оказался больший удельный вес пациентов на стадии умеренной деменции (68,7%). Значимых различий в группах больных в зависимости от тяжести деменции выявлено не было (таб.17).

Таблица 17

Распределение больных по тяжести когнитивного дефицита в зависимости от типа деменции

Клинические группы Симптомы	Болезнь Альцгеймера (N=33)		Смешанная деменция (N=25)		Сосудистая деменция (N=32)		Деменция сложного генеза (N=16)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Мягкая	6	18,2	2	8,0	3	9,4	2	12,5
Умеренная	16	48,5	15	60,0	22	68,7	9	56,2
Тяжелая	11	33,3	8	32,0	7	21,9	5	31,3

Наибольшая частота бредовых расстройств отмечалась в группах смешанной деменции и деменции сложного генеза (соответственно: 24 и 25% больных), наименьшая в группе сосудистой деменции (9,4% больных). Галлюцинации чаще присутствовали при СД и ДСГ по 12,5% и реже при БА и СмД (соответственно: 3 и 4%). Несмотря на большую разницу в процентном соотношении психотических расстройств значимых различий в их частоте при деменциях различного генеза выявлено не было (таб.18, рис.11). Различия в частоте поведенческих нарушений были более очевидны, так, агрессия наблюдалась в 4 раза чаще при БА ($p=0,0098$) и в 3,5 раза чаще при СмД ($p=0,0317$) по сравнению с СД, но о значимости различий можно говорить

только при сравнении БА и СД, т.к. при сравнении 4-х групп была введена поправка Бонферрони (значимость результатов признается при $p < 0,0125$).

При сравнении БА и СД отмечены значимые различия в отношении нарушения ритма сон-бодрствование ($p=0,0074$). Нарушение активности и состояния спутанности чаще выявлялись при нейродегенеративной и смешанной деменциях по сравнению с СД и ДСГ, причем при сравнении СмД и ДСГ различия в частоте состояний спутанности были значимы ($p=0,0066$). Частота депрессий во всех группах примерно оказалась равной, чуть более часто они присутствовали у больных БА и СмД, тревога чаще наблюдалась в группах больных с БА и СД.

Таблица 18

Частота некогнитивных психических расстройств в зависимости от типа деменции

Клинические группы Симптомы	Болезнь Альцгеймера (N=33)		Смешанная деменция (N=25)		Сосудистая деменция (N=32)		Деменция сложного генеза (N=16)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства	6	18,2	6	24,0	3	9,4	4	25,0
Галлюцинации	1	3,0	1	4,0	4	12,5	2	12,5
Нарушение активности	12	36,4	7	28,0	6	18,7	3	18,7
Агрессия	12	36,4*	8	32,0	3	9,4*	3	18,7
Нарушение суточного ритма	15	45,5*	8	32,0	5	15,6*	3	18,7
Депрессии	9	27,2	6	24,0	7	21,9	3	18,7
Тревога	4	12,1	1	4,0	5	15,6	1	6,2
Спутанность	8	22,4	9	36,0+	5	15,6	0	0

* - различия значимы между БА и СД

+ - различия значимы между СмД и ДСГ

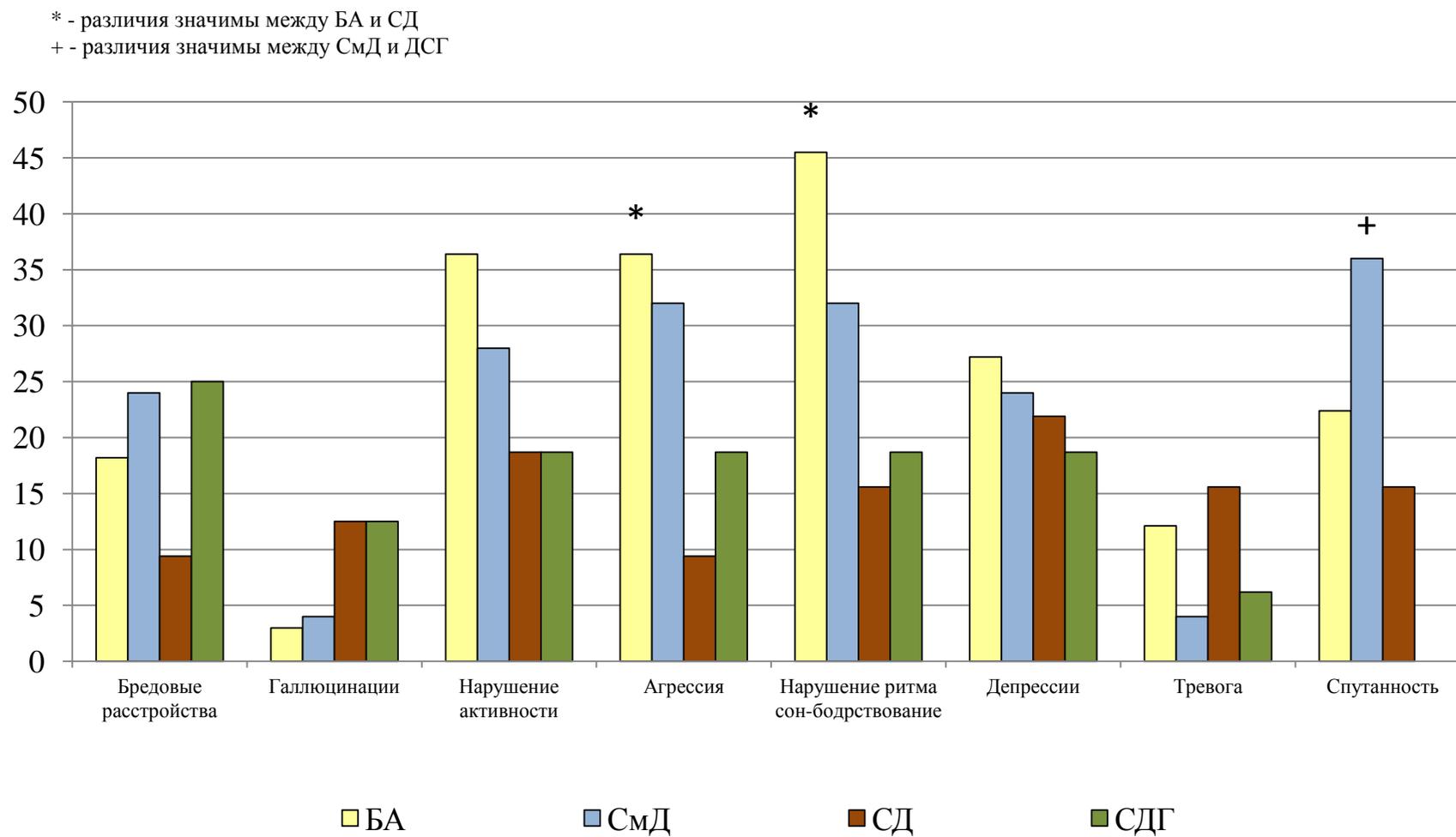


Рисунок 11. Частота ППСД и спутанности (%) в группах больных с разными типами деменции

Частота применения психотропных средств при лечении некогнитивных психических расстройств у больных деменцией в геронтопсихиатрических отделениях психиатрического стационара

Психотропный препарат	Доза мг/сут	Частота применения (%)
Нейролептики		
Тиоридазин	20-60	34,5
Тиаприд	100-300	25,9
Галоперидол	1-5	19,0
Перициазин	5-10	10,3
Трифлуоперазин	5	6,9
Атипичные антипсихотики		
Кветиапин	50-100	15,5
Рisperидон	1-2	10,3
Противосудорожные		
Тригексифенидил	4-6	19,0
Антидепрессанты		
Пирлиндол	75-100	10,3
Тианептин	25-37,5	5,2
Амитриптилин	25-50	5,2
Флувоксамин	50-100	1,7
Ноотропы		
Холина альфосцерат	1200	20,7
Гамма-аминомасляная кислота	750-1500	10,3
Пирацетам	800	8,6
Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	100-150	6,9
Корректоры нарушений мозгового кровообращения		
Винпоцетин	15	25,9
Ницергалин	30	15,5
Пентоксифиллин	300	5,2

Анализ психотропной терапии показал, что 53 из 58 (91,4%) пациентов с некогнитивными психическими расстройствами получали антипсихотическую терапию, 13 (22,4%) лечились антидепрессантами, а 11 (19,0%) –

противосудорожными препаратами. Ноотропами и корректорами нарушений мозгового кровообращения лечились соответственно, 27 (46,6%) и 32 (55,2%).

18 пациентов (31,0%) принимали больше одного антипсихотика, а у 10 (17,2%) антипсихотическая терапия сочеталась с антидепрессивной. Лишь 3 (5,1%) пациентов с ППСД не принимали антипсихотической и антидепрессивной терапии.

Дозы и частота применения отдельных лекарственных средств представлена в таблице 19. Чаще всего пациентам с ППСД назначались нейролептики – в 65,6%, атипичные антипсихотики – в 25,8% случаев. В 19% больным для коррекции нежелательных явлений назначался тригексифенидил.

Таблица 20

Частота нежелательных явлений у больных ППСД с различными формами деменции

Нежелательные явления	БА (N=23)		СмД (N=17)		СД (N=13)		ДСГ (N=5)		Всего (N=58)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Экстрапирамидные симптомы	2	8,7	2	11,8	3	23,1	1	20,0	8	13,8
Заторможенность	-	-	1	5,9	3	23,1	-	-	4	6,9
Усиление когнитивного дефицита	2	8,7	1	5,9	2	15,4	-	-	5	8,6
Ортостатическая гипотензия	-	-	-	-	1	7,7	1	20,0	2	3,4
Пневмония с летальным исходом	-	-	2	11,8	-	-	-	-	2	3,4
Всего	4	17,4	6	35,3	9	69,2	2	40,0	21	36,2

При применении традиционных нейролептиков у 21 (36,2%) пациентов отмечены нежелательные явления в виде экстрапирамидной симптоматики, психической и физической заторможенности, усилении когнитивного дефицита, ортостатической гипотензии (таб.20). У 2 (3,5%) пациентов со

смешанной деменцией на фоне заторможенности и снижения активности развилась бронхопневмония, которая закончилась летальным исходом.

У больных СД значительно чаще, чем при других типах деменции возникали нежелательные явления (69,2% случаев), меньшая частота нежелательных явлений наблюдалась при БА – 17,4% (таб.20), причем различия в частоте нежелательных явлений между СД и БА были статистически значимыми ($p=0,0019$). При смешанной деменции и деменции сложного генеза частота нежелательных явлений была примерно одинакова (соответственно, у 35,3 и 40,0% больных).

Таким образом, проведенное нами исследование установило высокую частоту (54,7%) некогнитивных психических расстройств у пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в геронтопсихиатрические отделения психиатрического стационара. Частота бредовых расстройств, депрессии и тревоги снижается по мере прогрессирования заболевания от мягкой к тяжелой деменции. Частота большинства поведенческих симптомов, таких как нарушение активности, агрессия и нарушение ритма сон-бодрствование значимо возрастает по мере прогрессирования деменции (от мягкой к тяжелой деменции).

У больных с деменцией, находящихся в геронтопсихиатрическом стационаре, состояние спутанности отмечено в 1/5 случаев, причем оно выявляется значимо чаще при тяжелой деменции по сравнению с мягкой и умеренной деменциями.

Наибольшее число больных с поведенческими и психотическими симптомами выявлено при БА и смешанной деменции, и доля таких больных при каждом из этих типов деменции составляет около 70%, тогда как при деменции сложного генеза и сосудистой деменции доля пациентов с некогнитивными психическими расстройствами заметно меньше (соответственно 30 и 40%). Симптомы агрессии и нарушение поведения в ночное время встречаются более чем в 3 раза чаще при БА по сравнению с СД.

У больных деменцией геронтопсихиатрических отделений антипсихотики оказались наиболее часто применяемыми лекарственными средствами для лечения некогнитивных психических расстройств, причем традиционные нейролептики применялись в 2,5 раза чаще атипичных антипсихотиков. Применение традиционных нейролептиков у больных с деменцией сопровождалось появлением нежелательных явлений у 1/3 пациентов, наиболее подверженными развитию нежелательных явлений были пациенты СД (до 70%), а наименее – больные БА (менее 20%).

Глава 4.

Характеристика некогнитивных психических расстройств у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Психопатологические нарушения при БА представлены бредовыми и галлюцинаторными расстройствами, депрессивными симптомами, тревогой и апатией, в число поведенческих симптомов включаются психомоторное возбуждение, физическая и вербальная агрессия, бесцельная активность, раздражительность.

Интерес исследователей к изучению клинических аспектов течения БА с некогнитивными психическими расстройствами объясняется актуальностью разработки диагностических критериев разграничения БА и других психозов позднего возраста, а также необходимостью изучения патогенетических основ этих расстройств при БА. Среди факторов, способствующих развитию некогнитивных психических расстройств при БА, выделяют различные факторы, такие как возраст, пол, конституциональные и генетические факторы, степень выраженности когнитивных нарушений и др. Вместе с тем до настоящего времени остается неясным какие из указанных факторов играют первостепенную роль в развитии этих расстройств. Это объясняется с одной стороны отсутствием единых методических подходов, а с другой – четких диагностических оценок. Кроме того, обращает на себя внимание неоднозначность данных, приводимых различными авторами, относительно синдромального разнообразия как психотических, так и поведенческих симптомов при БА.

4.1. Частота и тяжесть некогнитивных психических расстройств в зависимости от типа болезни Альцгеймера и стадии заболевания

Клинико-психопатологическим и психометрическим методами были изучены 255 больных БА с поведенческими и психотическими расстройствами. У 130 из них была диагностирована БА с поздним началом, у 125 – БА с ранним началом. Среди обследованных больных преобладали пациенты с умеренной деменцией (46,7%). Больные на стадии тяжелой деменции составляли 36,2%, а пациенты с мягкой деменцией – всего 16,1%.

Таблица 21.

Частота некогнитивных психических расстройств в изученной когорте больных БА

Симптомы / Клинические группы	Мягкая деменция (N=41)		Умеренная деменция (N=119)		Тяжелая деменция (N=95)		Общее количество больных (N=255)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства	18	43,9	61	51,3‡	28	29,5‡	107	42,0
Галлюцинации	6	14,6	26	21,8	19	20,0	51	20,0
Депрессия	23	56,1	66	55,5	43	45,3	132	51,8
Тревога	33	80,5+	86	72,3	51	64,2+	170	66,7
Эйфория	1		1		1		3	1,2
Апатия	6+	14,6	36	30,3	33+	34,7	75	28,6
Агрессия	19	46,3	75	63,0	59	62,1	153	60,0
Расторженность	7	19,5	28	23,5	32	33,7	67	26,3
Аберрантные моторные нарушения	6	14,6* +	68	57,1*	60	63,2+	134	52,5
Раздражительность	20	48,8	64	53,8	46	48,4	130	51,0
Нарушения сна	6	12,3*	41	34,5*	27	28,4	73	28,6
Нарушение аппетита	3	7,3	14	11,8	19	20,0	36	14,1

* - значимые различия между мягкой и умеренной деменцией

+ - значимые различия между мягкой и тяжелой деменцией

‡ - значимые различия между умеренной и тяжелой деменцией

* - значимые различия между мягкой и умеренной деменцией
 + - значимые различия между мягкой и тяжелой деменцией
 ‡ - значимые различия между умеренной и тяжелой деменцией

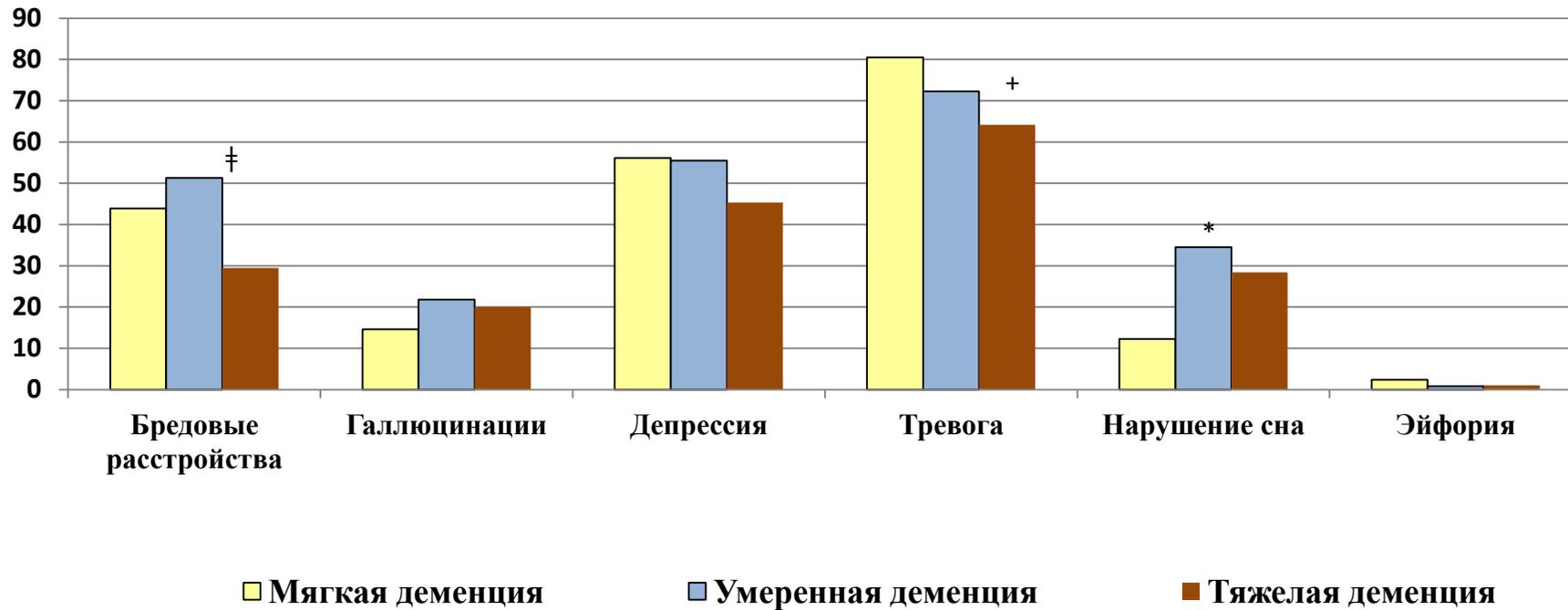


Рисунок 12. Частота некогнитивных психических расстройств (%) у больных БА в зависимости от стадии деменции

* - значимые различия между мягкой и умеренной деменцией
 + - значимые различия между мягкой и тяжелой деменцией
 ‡ - значимые различия между умеренной и тяжелой деменцией

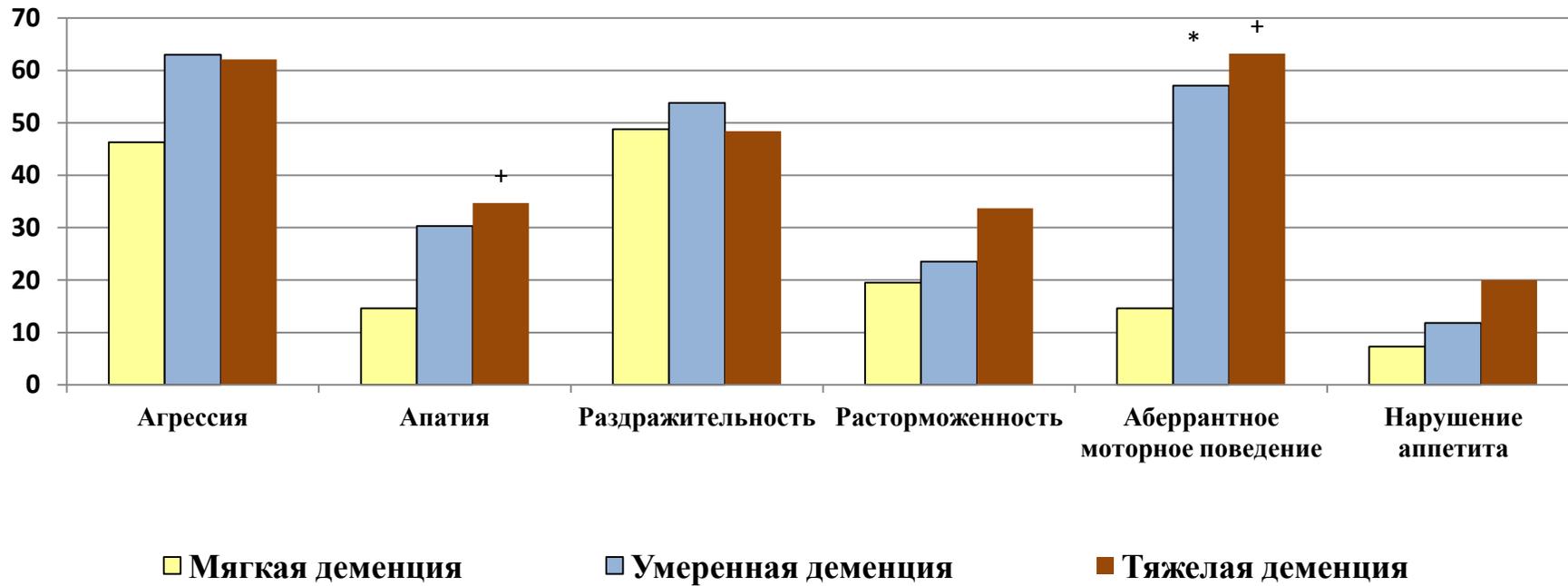


Рисунок 13. Частота некогнитивных психических расстройств (%) у больных БА в зависимости от стадии деменции

В изученной когорте больных с БА поведенческие и психопатологические расстройства (таб. 21) наиболее часто были представлены тревогой (66,7%) и агрессией (60,0%). Аберрантное моторное поведение, депрессивные расстройства и раздражительность наблюдались в 51,0-52,5% случаев, бредовые расстройства выявлялись у 42,0%, апатия и нарушения сна – в 28,6%, расторможенность – у 26,3% больных, галлюцинаторные расстройства – у 20,0% обследованных. Реже всего выявлялись проблемы нарушения пищевого поведения (14,1%) и эйфория (1,2%).

Анализ частоты психотических расстройств в зависимости от стадии БА показал, что частота бредовых расстройств растет от мягкой к умеренной деменции, а затем заметно уменьшается у пациентов с тяжелой деменцией (таб.21, рис.12). Различия в частоте бредовых расстройств между умеренной и тяжелой стадиями БА статистически значимы ($p=0,0023$). Частота галлюцинаций возрастает по мере утяжеления когнитивного дефицита, наиболее часто они встречаются на стадии умеренной и тяжелой деменции.

Депрессивные расстройства отмечались более чем у половины больных БА на стадии мягкой и умеренной деменции соответственно 56,1 и 55,5% (таб.21, рис.12).

По мере утяжеления деменции, частота депрессивных расстройств несколько уменьшается (до 45,3%), но различия в частоте по сравнению с более ранними стадиями БА статистически не значимы. Симптомы тревоги присутствовали у 80,5% больных БА на стадии мягкой деменции и их частота постепенно снижалась и по мере прогрессирования заболевания, на стадии тяжелой деменции частота симптомов тревоги значимо снизилась по сравнению со стадией мягкой деменции ($p=0,0032$) до 64,2%.

Анализ некогнитивных психических расстройств при БА показал, что частота большинства из них заметно возрастает по мере прогрессирования когнитивного дефицита. Различия в частоте апатии и аберрантного моторного поведения оказались значимыми между на стадиями мягкой и тяжелой деменции (рис. 13). Нарушение сна, поведения в ночное время и аберрантное

моторное поведение значимо чаще выявлялись у больных на стадии умеренной деменции по сравнению с мягкой деменцией (рис.12, 13).

Таблица 22.

Частота и тяжесть некогнитивных психических расстройств в зависимости от типа БА

Число и доля Больных Виды ППСД	БА с ранним началом N=125			БА с поздним началом N=130			
	N	%	Тяжесть симптома в баллах по шкале NPI Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	%	Тяжесть симптома в баллах по шкале NPI Me [Q ₁ ; Q ₃]	Сравнение тяжести некогнитивных психических расстройств p
Бредовые расстройства	52	40	4 [2; 6]	55	44	4 [4; 6]	0,239
Галлюцинации	20	16	4 [2; 6]	31	23,8	4 [2; 6]	0,494
Депрессия	64	51,2	4 [2; 5]	68	52,3	4 [2; 4]	0,449
Тревога	76	60,8	4 [3; 6]	94	72,3	4 [4; 6]	0,570
Эйфория	2	1,6	6,5 [4; 9]	1	0,8	4 [4; 4]	0,667
Апатия	36	28,8	8 [4; 8]	39	30	4 [4; 8]	0,022
Агрессия	82	65,6	5 [3; 6]	71	54,6	4 [3; 6]	0,369
Расторможенность	37	29,6	5 [4; 8]	30	23,1	4 [4; 4]	0,015
Аберрантные моторные нарушения	73	58,4	6 [4; 9]	61	46,9	6 [4; 8]	0,121
Раздражительность	56	44,8	5 [4; 8]	74	56,9	4 [3; 6]	0,014
Нарушения сна	34	27,2	2 [2; 3]	39	30	4 [2; 4]	0,099
Нарушение аппетита	25	20	4,5 [4; 6]	11	8,5	4 [3; 4]	0,029

Анализ выраженности некогнитивных психических расстройств в зависимости от типа БА выявил большую тяжесть поведенческих расстройств у больных БА с ранним началом по сравнению с пациентами с поздним началом. У больных с ранним началом БА значимо были более выражены следующие симптомы: апатия, расторможенность, раздражительность и нарушение пищевого поведения (таб. 22). Подобную разницу в тяжести поведенческих нарушений у пациентов с ранним началом БА можно объяснить тем, что эта группа по составу представлена пациентами с более тяжелым когнитивным дефицитом (52,8% больных были на стадии тяжелой деменции) по сравнению с

пациентами с поздним началом БА (тяжелая деменция – у 22,3% больных). Различия между разными типами БА на стадии тяжелой деменции имели высокую степень значимости ($p < 0,00001$). В группе больных с поздним началом БА значимо преобладали больные соответствовавшие умеренной стадии деменции по сравнению с группой больных с ранним началом (соответственно 56,9 и 36,0%; $p < 0,0008$). В связи с этим для нивелирования фактора тяжести когнитивного дефицита сравнение частоты и тяжести некогнитивных психических расстройств у пациентов с разными типами БА было проведено на идентичных стадиях деменции (мягкой, умеренной и тяжелой).

Таблица 23.

Частота и тяжесть некогнитивных психических расстройств у больных с ранним и поздним началом БА на стадии мягкой деменции

Число и доля больных	БА с ранним началом N=14			БА с поздним началом N=27			
	N	%	Тяжесть симптома в баллах по шкале NPI Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	%	Тяжесть симптома в баллах по шкале NPI Me [Q ₁ ; Q ₃]	Сравнение тяжести некогнитивных психических расстройств p
Некогнитивные психические расстройства							
Бредовые расстройства	8	51,1	4 [2; 5,5]	10	37,0	7 [4; 9]	0,029
Галлюцинации	1	7,1	4 [4; 4]	5	18,5	2 [2; 4]	1,00
Депрессия	11	78,8	3 [1; 4]	12	44,4	4 [2; 4]	0,580
Тревога	12	85,7	4 [1,5; 5]	21	77,8	4 [2; 6]	0,525
Эйфория	0	0	0	1	3,7	4 [4; 4]	1,0
Апатия	1	7,1	6 [6; 6]	5	18,5	4 [4; 4]	1,0
Агрессия	8	51,1	2,5 [1,5; 3,5]	11	40,7	4 [4; 6]	0,005
Расторженность	1	7,1	4 [4; 4]	6	22,2	4 [1; 4]	1,0
Аберрантные моторные нарушения	3	21,4	2 [1; 4]	3	11,1	6 [4; 9]	0,127
Раздражительность	3	21,4	4 [4; 4]	17	63,0	4 [4; 4]	0,368
Нарушения сна	2	14,3	1 [1; 1]	3	11,1	4 [4; 4]	0,084
Нарушение аппетита	1	7,1	4 [4; 4]	2	7,4	4 [4; 4]	1,0

Частота и тяжесть некогнитивных психических расстройств у больных с ранним и поздним началом БА на стадии умеренной деменции

Число и доля Больных	БА с ранним началом N=45			БА с поздним началом N=74			
	N	%	Тяжесть симптома в баллах по шкале NPI Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	%	Тяжесть симптома в баллах по шкале NPI Me [Q ₁ ; Q ₃]	Сравнение тяжести некогнитивных психических расстройств
Некогнитивные психические расстройства							
Бредовые расстройства	25	55,6	4 [3; 6]	36	48,6	4 [3; 5]	0,953
Галлюцинации	9	20,0	2 [2; 3]	17	23,0	4 [2; 5]	0,293
Депрессия	22	48,9	4 [2; 4]	57	77,0	4 [1; 4]	0,886
Тревога	29	64,4	4 [3; 4]	21	28,4	4 [4; 6]	0,550
Эйфория	1	2,2	9 [9; 9]	0	0	0	1,0
Апатия	13	28,9	6 [4; 8]	23	31,1	4 [2; 8]	0,489
Агрессия	32	71,1	4 [3; 6]	43	58,1	4 [2; 6]	0,343
Расторможенность	12	26,7	4 [1; 7,5]	16	21,6	4 [4; 5]	0,908
Аберрантные моторные нарушения	25	55,6	6 [4; 9]	43	58,1	4 [4; 6]	0,099
Раздражительность	25	55,6	4 [4; 8]	39	52,7	4 [1; 4]	0,175
Нарушения сна	11	24,4	2 [2; 3]	30	40,5	2,5 [2; 4]	0,410
Нарушение аппетита	6	13,3	4 [4; 6]	8	10,8	4 [3; 4]	0,198

На стадии мягкой деменции несмотря на то что частота бредовых расстройств была выше у больных с ранним началом БА по сравнению с поздним началом (соответственно, 51,1 и 37,0%), их тяжесть была значимо выраженной ($p=0,029$) у больных БА с поздним началом по сравнению с пациентами с ранним началом (таб. 23). Подобные тенденции присутствуют и при анализе симптомов агрессии, которые чаще выявляются у больных с ранним началом, но более выражены по тяжести агрессии у больных с поздним началом БА, причем эти различия значимы (соответственно, 2,5 и 4 балла,

$p=0,005$). Кроме того симптомы раздражительности присутствовали значительно чаще у больных с мягкой деменцией при позднем начале БА по сравнению с ранним (соответственно, 63,0% и 21,4%, $p=0,0116$), хотя тяжесть этого симптома в обеих группах была одинаковой. Анализ тяжести и частоты остальных некогнитивных психических расстройств на стадии мягкой деменции не выявил значимых различий между двумя типами БА (таб. 23).

Таблица 25.

Частота и тяжесть некогнитивных психических расстройств у больных с ранним и поздним началом БА на стадии тяжелой деменции

Число и доля больных	БА с ранним началом N=66			БА с поздним началом N=29			
	N	%	Тяжесть симптома в баллах по шкале NPI Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	%	Тяжесть симптома в баллах по шкале NPI Me [Q ₁ ; Q ₃]	Сравнение тяжести некогнитивных психических расстройств
Некогнитивные психические расстройства							
Бредовые расстройства	19	28,8	4 [2; 6]	9	31,0	4 [4; 9]	0,161
Галлюцинации	10	15,2	6 [4; 8]	9	31,0	4 [2; 4]	0,146
Депрессия	31	47,0	4 [3; 6]	12	41,4	4 [4; 6]	0,697
Тревога	35	53,0	4 [3; 6]	16	55,2	5 [4; 8,5]	0,386
Эйфория	1	1,5	4 [4; 4]	0	0	0	1,0
Апатия	22	33,3	8 [4; 9]	11	37,9	4 [4; 6]	0,118
Агрессия	42	63,6	6 [4; 8]	17	58,6	5 [4; 9]	0,784
Расторможенность	24	36,4	4 [4; 8]	8	27,6	4 [4; 4]	0,103
Аберрантные моторные нарушения	45	68,2	8 [4; 8]	15	51,7	8 [6; 12]	0,658
Раздражительность	28	42,4	6 [4; 9]	18	62,1	4 [4; 6]	0,112
Нарушения сна	21	31,8	2 [2; 3]	6	20,7	4 [3; 6]	0,047
Нарушение аппетита	18	27,3	4 [4; 6]	1	3,5	4 [4; 4]	1,0

Большинство некогнитивных психических расстройств на стадии умеренной деменции значительно не различались, как по тяжести этих симптомов,

так и по частоте их выявления у пациентов с ранним и поздним началом БА (таб. 24). Симптомы тревоги оказались единственными симптомами, которые значимо чаще (в 2 раза) наблюдались у пациентов с ранним началом БА по сравнению с поздно заболевшими больными (соответственно 64,4 и 28,4% $p=0,0001$).

Анализ некогнитивных психических расстройств на стадии тяжелой деменции не выявил значимых различий по их тяжести между двумя формами БА, за исключением расстройства сна и нарушения поведения в ночное время. Эти симптомы были более выражены у больных БА с поздним началом. Значимых различий не было выявлено и в частоте различных некогнитивных симптомов у пациентов с ранним и поздним началом БА (таб.25), за исключением нарушения аппетита и расстройства пищевого поведения, которые значимо чаще имели место у больных с ранним началом БА по сравнению с поздним (соответственно, 27,3 и 3,5%, $p=0,0064$). Кроме того, галлюцинаторные расстройства в 2 раза чаще отмечались у пациентов с сенильным типом БА по сравнению с пресенильным, но статистически значимых различий по этому показателю не установлено.

4.2. Психопатологическая характеристика некогнитивных психических расстройств у больных болезнью Альцгеймера

Бредовые расстройства отмечались преимущественно в виде конкретных, мелкомасштабных идей воровства, не имевших тенденции к расширению тематики бреда и систематизации. У большинства больных (53 чел.) бредовые идеи ущерба (воровства) возникали эпизодически и проявлялись, как правило, ситуационно и имели тесную связь с когнитивным дефицитом. Так, например, после длительных и безрезультатных поисков каких-то потерянных вещей или документов больные могли заявить, что их украли, но никого конкретно в воровстве не обвиняли. Подобные подозрения, как правило, повторялись в схожих ситуациях, но тенденции к их углублению и расширению не

наблюдалось (см. Приложение 3, клинический пример -1). У меньшего числа больных (16 пациентов) бредовые идеи материального ущерба присутствовали практически постоянно, возникая по различным поводам и по отношению к разным лицам из ближайшего окружения, наиболее часто больные подозревали в воровстве тех лиц, с которыми у них были плохие отношения или тех родственников, с которыми они виделись редко (например, внуки, зятья, снохи). Некоторые больные обвиняли в воровстве соседей, утверждая, что воры проникают в их комнату или квартиру при помощи украденных или подделанных ключей. Чтобы уберечь свое имущество, больные вставляли в шкафы, входную дверь дополнительные замки, запирали на цепь холодильник. Оставляли различные метки, чтобы проверить, не проникает ли кто-нибудь в их квартиру, при этом постоянно забывали, где они эти метки оставили. Бредовые идеи отличались характерными для позднего возраста особенностями: конкретностью, ограниченностью обыденными отношениями и направленностью против конкретных лиц из ближайшего окружения. У части пациентов (11 чел.) структура бредового синдрома была более сложной и включала не только идеи ущерба, но и морального и физического притеснения, отношения или отравления. Наряду с высказываниями о причинении ущерба больные говорили о том, что их притесняют, хотят избавиться от них, намеренно портят их продукты и личные вещи. Они считали, что таким путем окружающие желают ускорить их смерть или выжить из квартиры. Значительно реже (7 чел.) отмечались высказывания о том, что их стремятся уничтожить, например, отравить. У 8 больных бредовые идеи вытекали из оптико-пространственных нарушений или лицевой агнозии, например, они были убеждены в том, что место их проживания не является их домом или что родственники переселили их в похожее помещение, а 11 пациентов считали, что ухаживающие за ними члены семьи являются чужими людьми. Бредовые идеи ревности отмечались у 12 пациентов, причем у 8 пациентов с ранним началом БА эти идеи были кратковременными, они провоцировались различными бытовыми ситуациями, и часто возникали на фоне усиления

гностических расстройств, особенно лицевой агнозии (см. Приложение 3, клинический пример – 2). У 4 пациентов с поздним началом БА идеи ревности присутствовали на протяжении длительного периода болезни.

Галлюцинаторные расстройства чаще всего были представлены зрительными обманами (12,6%), слуховые обманы восприятия отмечались реже – лишь у 7,5% и в 3 (1,2%) случаях присутствовали обонятельные галлюцинации.

Зрительные галлюцинации были в основном рудиментарными и представлены отдельными плоскостными галлюцинациями в виде животных, детей или силуэтов людей. Пациенты со слуховыми обманами чаще всего говорили, что временами они слышали непонятные звуки, стук или же отдельные малопонятные фразы. Обонятельные галлюцинации присутствовали у пациентов БА с поздним началом, у которых отмечались бредовые идеи ущерба, например, они сообщали, что из-за преднамеренных действий, проживающих с ними родных, они ощущали неприятные запахи, например, запах хлора.

Агрессивное поведение у большинства больных проявлялось чаще на вербальном уровне, лишь у 32 (12,6%) пациентов с БА, преимущественно на тяжелой стадии заболевания, присутствовали угрозы физической расправы и попытки нападения на окружающих их лиц, бросание предметов и поломка мебели.

Аберрантное моторное поведение проявлялось в постоянно повторяющейся бесцельной деятельности, например, в виде переключивания и упаковывания вещей, хождения или многократной проверки наличия каких-либо вещей, например, своей сумочки и т.п. (45,8% больных), а также в неадекватном поведении в виде блуждания, складирования предметов в неподходящих для этого местах и т.п. (58,3% больных).

Нарушения суточного ритма в основном проявлялись трудностями засыпания, частыми пробуждениями по ночам и заметным укорочением ночного сна. У меньшей части больных (7,1%) нарушения сна были связаны с

нарушением суточного ритма в виде инверсии сна с бодрствованием в ночное время и сонливостью днем.

Аффективные нарушения (у 51,8% больных) были представлены исключительно депрессивным настроением, которые отличались многообразием клинических проявлений.

В большинстве случаев (у 22,0% больных) встречались тревожные депрессии, в этих случаях депрессивное настроение сочеталось с постоянным внутренним беспокойством за себя или своих близких. Депрессивные переживания ограничивались переживаниями собственной несостоятельности или неполноценности, страхом за свое будущее и будущее своей семьи. Нередко у таких больных возникали дисфорические реакции, чаще всего на собственную несостоятельность или если они на длительное время покидали привычную для них обстановку. Подобные депрессии больше были свойственны пациентам с пресенильным началом БА и соответственно выявлялись у них в 2,5 раза чаще, чем у больных с поздним началом БА. Тревожно-депрессивные расстройства на этапе тяжелой деменции проявлялись непродолжительными эпизодами тревоги, с суетливостью, стереотипным перекладыванием вещей, частым повторением одних и тех же вопросов и дисфорическими реакциями в ответ на помощь со стороны лиц, ухаживающих за ними.

Реже при БА отмечались апатические депрессии (у 16,5% пациентов), при которых наблюдалось снижение интереса, безразличие к окружающему и равнодушие. Апатический аффект часто проявлялся общей заторможенностью, бедностью мимики и монотонностью речи. Больные жаловались на отсутствие желания что-либо делать, ощущали слабость, вялость, вплоть до немощности и бессилия.

В ряде случаев депрессивные расстройства сочетались с бредовыми идеями, тогда в структуре депрессии присутствовала слезливость, дисфория, а также они часто сопровождалась нарушениями сна и аппетита.

Наиболее редко у больных БА депрессия протекала с тоскливым компонентом (2,5%). Тоскливая депрессия характеризовалась не только подавленным настроением, интеллектуальной и моторной заторможенностью, жалобами на «безысходность», тоску, но и физическими тягостными ощущениями (тяжесть в области сердца). Тоскливые депрессии выявлялись у больных БА только на стадии мягкой и умеренной деменции.

Различной степени выраженности тревога отмечена у 41,6% больных, фобии – у 25,0% больных. Наиболее типичным проявлением тревоги у больных с ранним началом БА был страх оставаться в одиночестве, они старались не отпускать из дома родных, часто звонили им по телефону, а если были не в состоянии совершать звонки, то высказывали недовольство отсутствием близких людей. У больных с поздним началом БА тревожные симптомы чаще развивались в случае необходимости покинуть привычную среду обитания.

4.3. Клинико-патогенетические корреляции между различными некогнитивными психическими расстройствами и риск их развития на разных этапах течения болезни Альцгеймера.

Мы попытались изучить потенциальный риск развития некогнитивных психических расстройств при БА. Для этого был проведен корреляционный анализ с помощью *коэффициента ранговой корреляции Спирмена*, который используется для статистического изучения связи между явлениями. В результате проведенного анализа была выявлена значимая связь между стадией деменции, выраженностью когнитивных нарушений (по шкале MMSE) и тяжестью большинства поведенческих расстройств при БА. Нарастание тяжести деменции напрямую было связано с нарастанием тяжести таких поведенческих нарушений как агрессия, расторможенность, раздражительность, аберрантное моторное поведение и нарушение аппетита. Тяжесть депрессивных симптомов также значимо возрастала по мере

утяжеления когнитивного дефицита. Соответственно обратная корреляция вышеперечисленных расстройств была выявлена в зависимости от суммарного показателя по шкале MMSE (таб. 26, рис. 14).

Сопоставление преморбидных характерологических особенностей, таких как черты паранойяльности в преморбиде пациентов с БА показали их значимую связь с тяжестью психотических расстройств (особенно с бредовыми расстройствами $p < 0,01$). А у больных с выраженными симптомами апатии в структуре деменции эти характерологические особенности наоборот отсутствовали (таб.26). При других преморбидных типах личности (например, аффективно и эмоционально лабильных, сензитивных и психоастенических типах) значимых корреляций с тяжестью других некогнитивных психических расстройств выявлено не было.

При анализе взаимосвязи некогнитивных психических расстройств и клинической формы БА, на уровне статистической значимости было установлено, что у пациентов с пресенильным типом БА по сравнению с сенильным ее типом более выражены симптомы апатии, расторможенности, раздражительности и расстройство аппетита, а у пациентов с поздним началом БА – нарушения сна и поведения в ночное время. Похожие корреляции получены при определении связи тяжести некогнитивных психических расстройств и возраста начала заболевания.

Тяжесть симптомов агрессии имеет прямую связь с большей продолжительностью деменции, а выраженность бредовых расстройств значимо согласуется с меньшей продолжительностью БА.

Более старший возраст больных на момент обследования значимо коррелировал с расстройствами сна, нарушением поведения в ночное время, а более молодой возраст больных БА – с повышенной раздражительностью. Не было установлено никаких гендерных особенностей некогнитивных психических расстройств у пациентов с БА.

Зависимость тяжести некогнитивных психических расстройств от половозрастных и личностных характеристик, длительности и тяжести деменции

	Возраст на момент обследования	Пол	Стадия БА	Подтип БА	Возраст начала болезни	Длительность болезни	Оценка по шкале MMSE	Паранойяльные черты в преморбиде
Бредовые расстройства	0,052575	-0,141125	-0,092070	0,139483	0,139342	-0,202214*	0,161329	0,563060**
Галлюцинации	0,056702	-0,065261	0,263730	-0,117808	-0,051270	0,234904	-0,123743	0,307420*
Агрессия	0,034610	0,068630	0,327153**	-0,100479	-0,093293	0,188077*	-0,276750**	-0,035544
Депрессия	-0,027299	0,140422	0,232799**	-0,032845	-0,077742	0,031649	-0,278650**	-0,000226
Тревога	0,045447	-0,063448	0,147544	0,046053	-0,009136	0,123252	-0,144834	0,071400
Эйфория	0,000000		0,000000	-0,500000	0,000000	0,866025	0,000000	
Апатия	-0,126635	-0,045671	0,169082	-0,237888*	-0,21414	0,138692	-0,105969	-0,259089*
Расторможенность	-0,147012	-0,100849	0,353982**	-0,254435*	-0,24802*	0,178032	-0,336121**	-0,030907
Абerrантное моторное поведение	-0,086911	0,040451	0,281657**	-0,135124	-0,125313	0,158746	-0,228340**	0,043653
Раздражительность	-0,309950**	-0,163458	0,239822**	-0,21525*	-0,29973**	0,045324	-0,271252**	0,001500
Расстройство сна и нарушение поведения в ночное время	0,294289*	0,190698	0,060555	0,23581*	0,252177*	0,048892	-0,098624	0,035868
Нарушение аппетита	-0,230506	-0,320980	0,338583*	-0,42797**	-0,372455*	0,036164	-0,470671**	-0,327872

Ранговые корреляции Спирмена (ПД попарно удалены)
Отмеченные корреляции значимы на уровне *p < 0,05; **p < 0,01

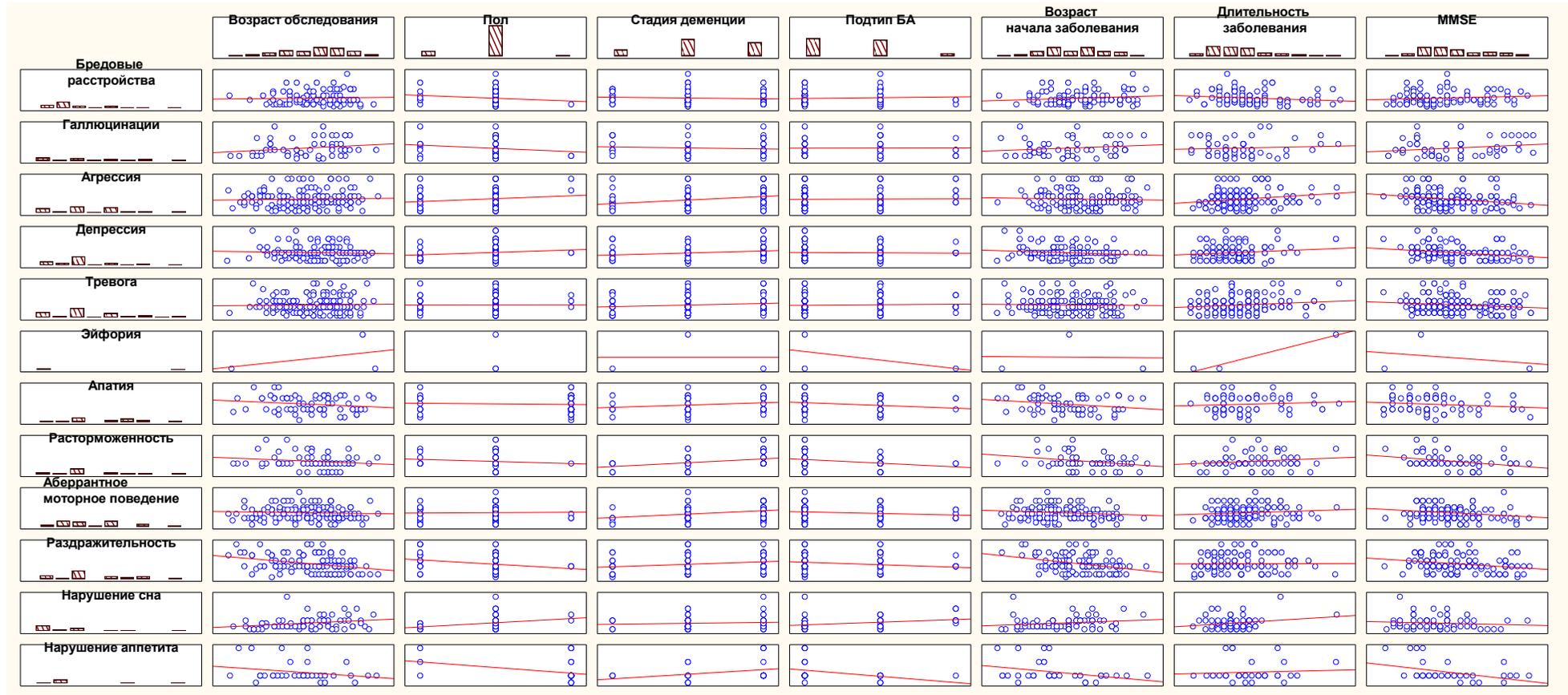


Рисунок 14. Зависимость тяжести некогнитивных психических расстройств от половозрастных характеристик, длительности и тяжести деменции

Зависимость тяжести ряда некогнитивных психических расстройств от выраженности бредовых и галлюцинаторных расстройств в структуре деменции при БА

	Бредовые расстройства	Галлюцинации
Агрессия	0,217769*	0,305662
Депрессия	0,297813*	0,075639
Тревога	0,181323	0,101605
Апатия	-0,486845	0,808643**
Расторможенность	0,233785	0,049846
Аберрантные моторные нарушения	0,353228**	0,127966
Раздражительность	0,211974	0,758454**
Нарушения сна	0,116702	0,238916
Нарушение аппетита	-0,143113	0,000000

Ранговые корреляции Спирмена (ПД попарно удалены)

Отмеченные корреляции значимы на уровне * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Анализ корреляции между некогнитивными психотическими расстройствами (бред, галлюцинации) и другими некогнитивными симптомами показал значимую прямую зависимость между тяжестью бредовых расстройств и выраженностью агрессии, аберрантного моторного поведения, а также с наличием депрессивных симптомов. Тяжесть галлюцинаторных расстройств значимо коррелировала с апатией и раздражительностью (таб. 27). Не было установлено корреляции между тяжестью бредовых и галлюцинаторных расстройств.

Выраженные проявления агрессии коррелировали с большей тяжестью депрессии, тревоги, нарушений сна, расторможенностью и аберрантным моторным поведением (таб. 28). Тяжесть депрессивной симптоматики была

значимо сопряжена с выраженностью тревоги, расстройствами сна, агрессией и раздражительностью.

Таблица 28.

Зависимость тяжести ряда некогнитивных психических расстройств от выраженности агрессии и депрессии в структуре деменции при БА

	Агрессия	Депрессия
Депрессия	0,519681**	1,000000
Тревога	0,674421**	0,635383**
Апатия	0,279833	-0,011853
Расторможенность	0,310983*	0,257639
Аберрантные моторные нарушения	0,281139**	0,152272
Раздражительность	0,199547	0,293513*
Нарушения сна	0,335700*	0,563076**
Нарушение аппетита	0,238559	0,211280

Ранговые корреляции Спирмена (ПД попарно удалены)
Отмеченные корреляции значимы на уровне * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

В изученной нами когорте больных БА, среди которых преобладали пациенты с умеренной и тяжелой БА распространенность поведенческих и психопатологических симптомов оказалась довольно высока. Тяжесть и частота таких некогнитивных психических расстройств как агрессия, расторможенность, аберрантное моторное поведение, раздражительность, нарушение пищевого поведения и апатия значимо коррелировали с тяжестью когнитивных нарушений (оцененной по шкале MMSE или шкале CDR).

Распространенность психотических расстройств в целом увеличивается по мере нарастания когнитивного дефицита. Частота бредовых расстройств, как правило, нарастает при ухудшении когнитивных функций (т.е. от мягкой до умеренной стадии), но затем частота их вновь снижается на этапе тяжелой деменции, когда когнитивные нарушения еще более нарастают: бредовые

расстройства наблюдались у 43,9% на стадии мягкой деменции, у 51,3% – на стадии умеренной деменции и у 29,5% – при тяжелой деменции.

Частота галлюцинаторных расстройств, также увеличивается при нарастании когнитивного дефицита, составляя среди больных БА с мягкой деменцией 14,6 %, увеличиваясь до 21,8% у пациентов с умеренной деменцией и оставаясь примерно на том же уровне (20%) при тяжелой деменции.

Полученные результаты хорошо согласуются с результатами исследования S.A. Ropacki и D.V. Jeste [303], которые провели мета-анализ частоты и факторов риска развития психотических расстройств при БА по данным 55 исследований, проведенных с 1999 по 2003 гг. При распределении больных БА по стадиям мягкой (MMSE: 21-25 баллов), умеренной (MMSE: 20-11) и тяжелой деменции (MMSE: 10 баллов и ниже) средняя распространенность психотических расстройств составила соответственно: 25,5% (3,1%-50 %) на стадии мягкой деменции, 37 % (18,8 % – 56%) у пациентов с умеренной деменцией и 49 % (21,9% – 79%) на стадии тяжелой деменции. При этом бредовые расстройства в среднем наблюдались у 23,5% (11% – 50%) на стадии мягкой деменции, 46 % (13% – 67%) на стадии умеренной деменции и 33,3 % (23% – 57%) при тяжелой деменции. Средняя распространенность галлюцинаций среди больных БА с мягкой деменцией составила 11,4 % (9% – 33%), увеличилась до 19% при умеренной деменции (13% – 48%) и до 28% (16 % – 44%) при тяжелой деменции.

Психотические симптомы при БА значимо коррелируют с более быстрым темпом нарастания когнитивного дефицита, что может свидетельствовать о том, что наличие психотических расстройств при БА возможно способствует более агрессивному течению заболевания [220, 268]. Интересно отметить, что в двух исследованиях была рассмотрена взаимосвязь между скоростью нарастания когнитивного дефицита и частоты галлюцинаторных и бредовых симптомов, и было выявлено, что именно галлюцинации, а не бредовые расстройства, коррелируют с наиболее быстрым прогрессированием заболевания [83, 372].

В нашем исследовании было показано, что патогенетически значимым фактором для возникновения психотических нарушений (в большей степени бредовых расстройств) при БА, по-видимому, является наличие в характере пациентов в доболезненный период выраженных черт паранойяльности. Подобные результаты подтверждены рядом авторов [48, 50, 53], которые отмечали, что психотические расстройства при БА чаще формировались у лиц с шизоидными и паранойяльными преморбидными личностными особенностями.

В проведенном исследовании не было выявлено корреляций между полом пациентов и выраженностью поведенческих и психопатологических симптомов. Следует отметить, что в большинстве ранее проведенных исследований, также не выявилось каких-либо особенностей некогнитивных психических расстройств в зависимости от пола больных БА [71, 173, 179, 196, 255, 268]. Однако некоторые ранее проведенные исследования показали, что женщины подвержены большему риску развития психотических симптомов [86, 173,], но в одном из исследований, наоборот, у мужчин установлен более высокий риск возникновения психоза [156].

В настоящем исследовании установлена значимая (прямая) связь между выраженностью бредовых расстройств и тяжестью агрессии, а также между отклоняющимся от нормы моторным поведением и депрессивными расстройствами, что подтверждает данные ранее проведенных исследований. Так, ранее было установлено, что пациенты БА, имеющие бредовые расстройства, проявляют большую агрессию [92, 122, 156, 227, 228] и у них выявляются более серьезные поведенческие проблемы, связанные с блужданием и бесцельной активностью [141], чем у пациентов БА без бредовых расстройств. Помимо этого, ряд авторов показали, что бредовые расстройства при БА ассоциируются с большей когнитивной и функциональной недостаточностью [166], более выраженном асоциальным поведением [201] и депрессивными расстройствами [71, 107].

По данным А.Ж. Lerner и соавт. [219] присутствие галлюцинаций тесно связано с наличием вербальной и физической агрессии. В настоящем

исследовании большая тяжесть галлюцинаторных расстройств значимо коррелировало с более выраженной апатией и раздражительностью.

По данным настоящего исследования частота тревожных симптомов значимо снижается от мягкой к тяжелой стадии БА. Полученные нами результаты находят подтверждение в нескольких других исследованиях, рассматривающих взаимосвязь между тревогой и тяжестью деменции. Так в ряде работ [93, 327] было установлено снижение частоты тревожных симптомов на стадии тяжелой деменции.

В проведенном нами исследовании частота и тяжесть поведенческих расстройств при БА напрямую коррелировала с выраженностью когнитивного дефицита или стадией деменции.

Бредовые расстройства, выявлявшиеся у 42% больных БА, и наиболее часто были представлены простыми конкретными, малоразработанными бредовыми идеями, преимущественно ущербного содержания, не имеющими тенденции к систематизации и расширению тематики бреда. Бредовые расстройства при БА значимо чаще встречались на стадии мягкой и умеренной деменции, их частота снижалась на стадии тяжелой деменции, но тяжесть бредовых расстройств (оценивавшаяся по шкале NPI) коррелировала с меньшей продолжительностью деменции. Бредовые расстройства на стадии мягкой деменции оказались более выражены у больных БА с поздним началом по сравнению с пациентами с рано начавшейся БА (соответственно 4 и 7 баллов по шкале NPI, $p=0,029$).

Тяжесть бредовых расстройств оказалась также тесно связанной с депрессивными симптомами, агрессивным поведением и нарушением повседневной активности. У пациентов с сенильным началом БА на стадии мягкой деменции как депрессивные симптомы, так и агрессивное поведение и абберрантные моторные нарушения также были более выражены чем при раннем начале, причем различие в выраженности агрессивного поведения оказалось статистически значимо (соответственно: 2,5 и 4 балла $p=0,005$).

Галлюцинации менее характерны для больных БА, они наблюдались у 20,0% пациентов, включенных в исследование, и в основном представлены зрительными обманами восприятия. Тяжесть галлюцинаторных расстройств была напрямую связана с выраженностью апатии и раздражительности, а частота галлюцинаций возрастала по мере нарастания когнитивного дефицита, что предположительно может свидетельствовать об их связи с холинергическим дефицитом. Галлюцинаторные расстройства чаще отмечались у больных БА с поздним началом, причем на стадии тяжелой деменции они в 2 раза чаще присутствовали у больных с сенильным началом по сравнению с ранним началом БА.

Депрессивные симптомы и тревога были выявлены более чем у половины больных БА (у 51,8% чел.). Тяжесть депрессии напрямую связана с выраженностью тревоги, нарушением сна и раздражительностью. Частота симптомов тревоги была относительно стабильной величиной на стадии мягкой и умеренной БА, тогда как на тяжелой стадии БА частота тревожных симптомов значительно снижается. У больных с ранним началом БА на стадии умеренной деменции тревожные симптомы отмечаются в 2 раза чаще, чем у пациентов с сенильной БА.

У больных БА установлена высокая частота (более чем у 50% больных) таких поведенческих расстройств, как агрессия, раздражительность и аберрантное моторное поведение. Выраженность агрессивного поведения у больных БА напрямую коррелирует с тяжестью бредовых симптомов, депрессии, расторможенности, аберрантного моторного поведения и нарушением поведения в ночное время.

4.4. Психопатологическая структура, условия развития и прогноз развития состояния спутанности у больных болезнью Альцгеймера

Спутанность является важнейшим (наряду с деменцией) синдромом нарушения когнитивной деятельности в старости. Спутанность самым непосредственным образом связана с процессом не только церебрального старения, но и старения других органов и организма в целом. Она может возникать как при преимущественно свойственной старению церебральной патологии, так и при множестве соматических заболеваний, чаще всего развивающихся в старости. Деменция – один из главных факторов риска развития состояния спутанности в позднем возрасте. По данным литературы состояние спутанности у пожилых пациентов со слабоумием, поступивших в стационар, отмечается в 22 – 89 % случаев [22, 138]. Пациенты с деменцией склонны к развитию состояний спутанности, особенно во время обострения или развития соматических заболеваний и это приводит к развитию различных некогнитивных психических расстройств. Симптомы психотических расстройств (бред и галлюцинации), аберрантное моторное поведение, апатия, возбуждение также могут быть ключевыми проявлениями спутанности сознания. В связи с этим состояния спутанности могут часто не выявляться или неправильно диагностироваться, так как ее проявления перекрываются с некогнитивными психическими нарушениями при деменции. Поэтому крайне важно изучить особенности клинической картины спутанности у пожилых больных с БА, установить ее психопатологическую структуру, факторы риска, а также исследовать прогностическую значимость спутанности у пациентов с БА.

В связи с этим одним из фрагментов данного исследования являлось изучение психопатологической структуры, факторов риска и прогноза состояний спутанности при БА у больных психогериатрического стационара.

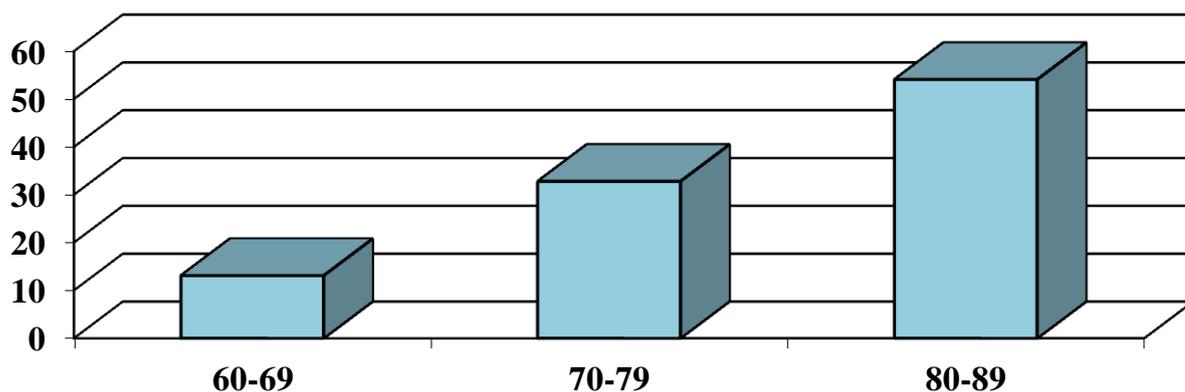


Рисунок 15. Распределение (в %) пациентов БА со спутанностью в зависимости от возраста

Таблица 29.

Демографическая и клиническая характеристика группы больных БА, обследованных в состоянии спутанности

Показатель	
Средний возраст, лет Me [Q ₁ ;Q ₃]	78[73;83]
Всего больных	61
Пол	
Мужчины	22
Женщины	39
Диагноз	
Пресенильный тип БА	18
Сенильный тип БА	43
Стадии деменции	
мягкая	6
умеренная	15
умеренно-тяжелая	19
тяжелая	21
MMSE Me [Q ₁ ;Q ₃]	12 [8;14]
Шкала Хачинского Me [Q ₁ ;Q ₃]	3 [2;4]
NPI	
Суммарная оценка симптомов (баллы) Me [Q ₁ ;Q ₃]	20[12;24]
Эмоциональная нагрузка на ухаживающее лицо (баллы) Me [Q ₁ ;Q ₃]	10 [8;16]

На протяжении 3 лет клинико-психопатологическим и психометрическим методами были изучены 61 пациент с БА, находившиеся в состоянии спутанности и проходивших в связи с этим стационарное лечение в геронтопсихиатрических отделениях психиатрической клинической больницы №15 г. Москвы. Демографическая и клиническая характеристики больных представлены в таблице 29. У 42 из них была диагностирована БА с поздним началом, у 19 – БА с ранним началом. Среди обследованных больных преобладали пациенты с умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией (65,6%). Пациентов с мягкой деменцией оказалось всего 6 (9,8%) и с умеренной деменцией – 29 (25,6%). Распределение обследованных пациентов по возрасту представлено на рис.15. Наибольшее число больных находилось в возрастной категории старше 80 лет (54,1%), а наименьшее в интервале от 60 до 69 лет – 13,1%.

В 23,0% случаев основными факторами, приводящими к развитию состояния спутанности при БА, было изменение условий содержания пациентов (таб. 30), т.е. помещение в психиатрический стационар или смена места жительства. Эти пациенты, среди которых преобладали больные с умеренной и тяжелой деменцией внезапно переставали понимать, где они находятся, становились беспокойными, порой агрессивными, суетливыми в вечернее время, блуждали по коридору, стремились куда-то уйти (см. Приложение 5, Клинический пример - 3).

У 68,9% пациентов причиной развития спутанности стало обострение/декомпенсация соматического или присоединение интеркуррентного заболевания (см. Приложение 6, Клинический пример - 4). У 2 пациентов состояние спутанности было вызвано передозировкой лекарственных средств.

На фоне соматического неблагополучия у больных на протяжении дня возникали эпизоды дезориентировки во времени и окружающей обстановке. Эпизоды спокойного состояния чередовались с повышенной суетливостью, тревогой. У 16,7% таких пациентов на фоне спутанности отмечались

зрительные галлюцинации, бредовые идеи ущерба и ревности. Продолжительность спутанности у данной группы пациентов была от 3 до 10 дней, при адекватной соматической терапии и компенсации соматического состояния происходила редукция психотической симптоматики.

У 43 из 61 пациентов (70,5%) спутанность развивалась остро на протяжении 1-3 дней и продолжалась от 4 до 47 дней. У 18 (29,5%) состояние спутанности развивалось постепенно на протяжении нескольких недель и могло продолжаться от 28 до 123 дней.

Таблица 30.

Факторы риска состояния спутанности у больных с БА

Причины спутанности	Количество больных	Процент от общего числа больных
Изменение условий содержания	14	23,0
Инфекция мочевыводящих путей	12	19,7
Декомпенсация гипертонической болезни	7	11,5
ОРВИ	6	9,8
Декомпенсация сахарного диабета	4	6,6
Обострение заболеваний ЖКТ	3	4,9
Пневмония	3	4,9
Железодефицитные анемии	3	4,9
Переломы	2	3,3
Сердечная недостаточность	1	1,6
Заболевание щитовидной железы	1	1,6
Передозировка лекарственных препаратов	2	3,3
Причина не выяснена	3	4,9

У 26 больных (42,6%) наблюдался гиперактивный тип спутанности, который характеризовался преобладанием общего и речевого возбуждения с тревогой, страхом, бесцельным поведением типа блуждания или стереотипными движениями и психотическими расстройствами (рис. 16). У этих пациентов могли наблюдаться короткие «светлые» интервалы, в течение которых восстанавливалось адекватное поведение и возможность элементарного самообслуживания.

Гипоактивный тип, развился на фоне тяжелой соматической патологии (пневмония) у 3 пациентов. Их состояние характеризовалось аспонтанностью, резкой истощаемостью, полной дезориентировкой, молчаливостью или бессвязной малопонятной речью. У больных был значительно ослаблен аппетит, утрачен контроль за тазовыми функциями. 2 из 3 пациентов умерли. Эта разновидность спутанности прогностически оказалась наименее благоприятной.

У 32 пациентов (52,5%) отмечался смешанный тип спутанности, при котором эпизоды гипоактивности сменялись периодами возбуждения.

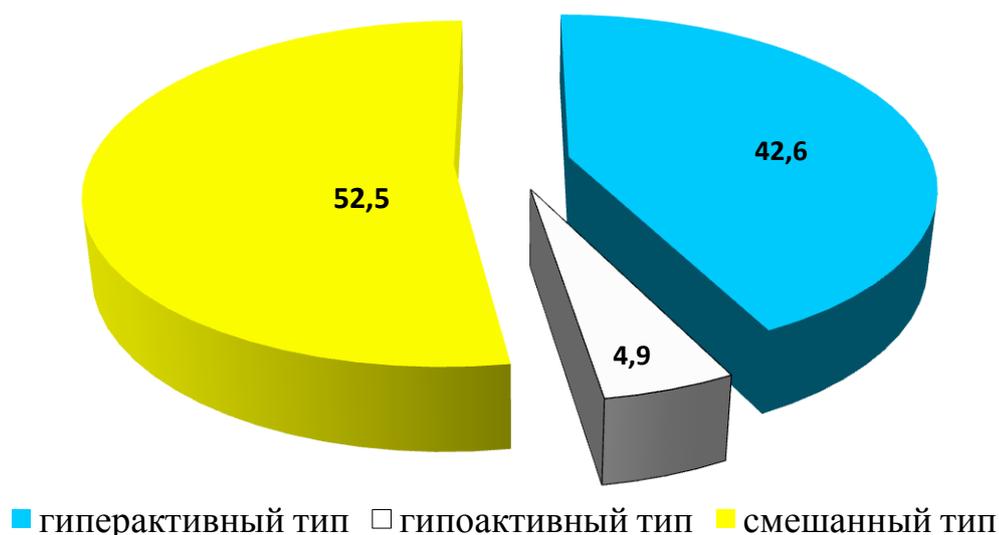


Рисунок 16. Частота (в %) различных типов состояний спутанности у пациентов БА

Клиническая картина спутанности складывалась из следующих остро развивающихся и чаще всего флюктуирующих признаков (рис 17).

Тяжелое помрачение сознания, которое является обязательным и даже первостепенных признаков спутанности, наблюдалось только у 3 пациентов, находившихся в тяжелом соматическом состоянии.

Нарушения восприятия окружающей реальности отмечалось у большинства пациентов: у 52,5% больных наблюдалось остро развивающееся состояние нарушенной ориентировки в окружающей их обстановке и происходящих событиях, у остальных пациентов подобные расстройства не поддавались четкому вычленению из психопатологической картины. Но практически всем больным были присущи замедленность психического реагирования с повышенной истощаемостью психических процессов, нередко усугубляемых наличием сенсорных дефектов (ослабление зрения или слуха).

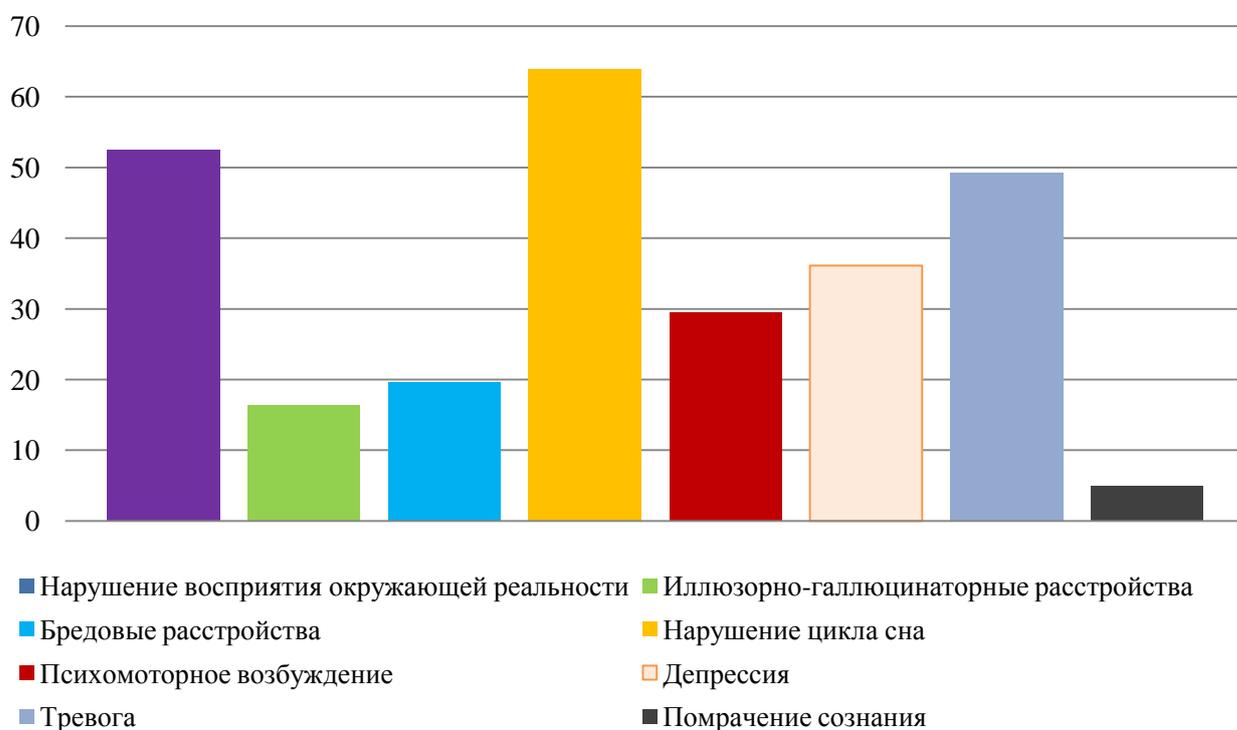


Рисунок 17. Частота (в %) различных клинических проявлений состояний спутанности у больных БА

Иллюзорно-галлюцинаторные расстройства выявлены у 16,4% больных со спутанностью. У большинства таких пациентов присутствовали зрительные галлюцинации в виде отдельных плоскостных изображений. Галлюцинаторные состояния, как правило, продолжались короткое время.

Бредовые расстройства наблюдались у 19,7% больных со спутанностью. Наиболее часто они были представлены идеями ущерба, которые особенно характерны для больных старческого возраста, кроме того у 3 пациентов, в возрасте старше 80 лет отмечались преходящие идеи ревности. Как и у большинства больных деменцией, они отличались малой продуктивностью и однообразием, чаще возникали в вечернее время, например, после увиденных по телевидению событий у больных возникало убеждение, что они имеют прямое отношение к ним, сопровождавшееся тревогой и страхом за своих близких.

Нарушения цикла «сон-бодрствование» отмечены более чем у половины обследованных больных со спутанностью (63,9%). У 39,3% больных это проявлялось дремотой днем и бодрствованием ночью или извращением цикла «сон-бодрствование». У 16,4% больных время от времени появлялась легкая сонливость днем и незначительные нарушения сна ночью. И у 8,2% пациентов была выражена заметная дневная сонливость, трудность сосредоточения во время беседы.

Психомоторное возбуждение также сопровождало состояние спутанности у 39,5% больных БА. У 27,9% больных это была умеренная ажитация с неусидчивостью, бесцельным блужданием. У 7 (11,6%) больных наблюдалось выраженное возбуждение, сопровождавшееся агрессией, эти пациенты нуждались в срочной госпитализации в психиатрический стационар.

У многих пациентов с БА возникали эпизоды беспокойства или страха, сопровождавшиеся растерянностью (49,2%). У части больных с нерезко выраженной спутанностью (36,1%) отмечались признаки депрессии. Обычно характер эмоциональных проявлений в значительной мере соответствовал галлюцинаторным или бредовым расстройствам.

Начальными симптомами развивающейся спутанности сознания обычно являлись расстройства сна в сочетании с острым углублением признаков деменции, например, внезапным неузнаванием близких родственников или неожиданной потерей ориентировки в привычной обстановке, утратой контроля над тазовыми функциями. Будучи не в состоянии узнавать окружающее и утратив ощущение времени, пациенты начинали тревожиться, что проявлялось в повторении одних и тех же вопросов и замечаний и сопровождалось раздражительностью. У 36,1% больных старше 75 лет появлялись отсутствовавшие ранее симптомы «сдвига в прошлое», когда они, например, считали, что еще «совсем не старые», определяя свой возраст не более чем в 40—50 лет, говорили, что живы их родители или что они «недавно женаты», а их дети «ходят в школу» и т. п. Аналогичные ситуации «сдвига в прошлое» касались и общественно-политических событий. Эти так называемые экмнестические конфабуляции были нестойкими и полностью редуцировались еще до полного обратного развития состояния спутанности.

У ряда больных начальные симптомы спутанности сознания проявлялись галлюцинаторными расстройствами, в основном зрительными: фигуры детей, животных, людей, то незнакомых, то знакомых и родственников, нередко умерших (так называемые экмнестические галлюцинации), часто со спокойно-созерцательным отношением к ним. Редко встречались сценopodobные галлюцинации, когда больные «видели» группу персонажей из своей прошлой жизни, с которыми они беседовали. Слуховые галлюцинации встречались реже, исчерпывались в основном элементарными проявлениями (стуки, звонки и т. п.). У некоторых больных внезапно появлялись поведенческие расстройства: они становились подозрительными, требовательными и агрессивными. Относительно редко развивались паранойяльные бредовые расстройства, причем они могли быть наиболее выраженными и беспокоящими окружающих симптомами заболевания, хотя и фрагментарными по содержанию.

При тяжелой стадии БА начальными проявлениями состояния спутанности могли быть ночная суетливость или полная неподвижность,

возбуждение или агрессия, внезапный отказ от приема пищи. О вероятном возникновении бреда и галлюцинаций в этих случаях скорее можно было предположить на основании особенностей поведения, мимики, а не из высказываний больных. Порой лишь те, кто контактируют с больными повседневно, могли заметить у них внезапное резкое ухудшение психических функций и появление поведенческих расстройств на фоне присоединяющегося соматогенного фактора и их частичное или полное обратное развитие при адекватном лечении соматической патологии.

Прогноз в отношении состояния спутанности у большинства больных БА оказался относительно благоприятным при условии своевременной диагностики и адекватной терапии. Однако этот факт, возможно, связан с тем, что в нашем исследовании было очень мало пациентов (3-е больных) с глубоким помрачением сознания, в частности, с мусситирующим делирием и аменцией. Подострые, протрагированные или рецидивирующие состояния спутанности, длящиеся по несколько недель или месяцев, также встречались редко (7 пациентов), т.е. в 11,5% случаев. Важно подчеркнуть, что адекватная соматическая терапия без применения психотропных средств позволяла редуцировать симптомы спутанности более чем у 50% больных с БА.

Таким образом, состояние спутанности у больных БА, находящихся на лечении в психиатрическом стационаре, чаще всего определяется синдромом амнестической и/или конфабуляторной спутанности. Основные причины появления спутанности у пациентов БА чаще всего обусловлены обострением у них соматической патологии и изменением условий содержания. Дополнительным фактором риска для развития состояния спутанности у пациентов с деменцией является возраст пациентов старше 80 лет на долю таких больных приходится более 50% состояний спутанности. У больных БА с умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией состояния спутанности развиваются в 6,6 раз чаще по сравнению с пациентами на стадии мягкой деменции,

следовательно, более тяжелая стадия деменции также является фактором риска развития состояния спутанности при БА.

Глава 5.

Терапия некогнитивных психических расстройств при болезни Альцгеймера.

Ведение пациентов с некогнитивными психическими расстройствами при деменции позднего возраста включает широкий диапазон методов психофармакотерапии и мер психосоциальной помощи больному и его семье. Первым шагом в алгоритме ведения пациентов с деменцией является проведение полного диагностического обследования больного для определения этиологии деменции и исключения других возможных причин развития поведенческих, психопатологических симптомов и делирия (например, лекарственная провокация).

Необходимость медикаментозного лечения некогнитивных психических расстройств у больных деменцией определяется тяжестью этих расстройств. Возбуждение и агрессия представляют собой наиболее разрушительные симптомы деменции, учитывая их крайне негативное влияние на качество жизни больного и опекающего его лица, они становятся все более важной мишенью для разработки эффективных методов их лечения [337].

При планировании терапии некогнитивных психических расстройств при БА важно оценивать особенности возможной реакции пожилых пациентов на психофармакотерапию. Процесс старения характеризуется прогрессирующим снижением функциональных возможностей всех жизненно важных органов, включая головной мозг. Это означает, что пожилые больные более чувствительны и к терапевтическим, и к побочным эффектам принимаемых препаратов. Одна из наиболее важных фармакокинетических особенностей, связанных с пожилым возрастом – уменьшение экскреторной способности почек, приводящее к тому, что лекарственные препараты более медленно удаляются из организма и, следовательно, накапливаются в нем. Возрастное снижение массы печени, печеночного кровотока и функции гепатоцитов сопровождается замедлением метаболизма лекарственных веществ в организме.

Вследствие этих возрастных изменений назначение большинства психотропных препаратов пожилым людям следует начинать с низких стартовых доз, с последующим медленным их повышением, что позволит избежать потенциально токсической кумуляции лекарственного препарата [376].

Множественная соматическая патология и связанная с этим полифармакотерапия также характерны для пациентов пожилого возраста. Поэтому особенно важен предварительный анализ потенциальных взаимодействий одного лекарственного средства с другим [339].

При назначении психофармакотерапии пациентам с деменцией и особенно с БА также должна учитываться дефицитарность холинергической нейротрансмиттерной системы, вызванная самим патологическим церебральным процессом. У пожилых пациентов вообще, а у больных с деменцией, в частности, особенно часто возникают побочные эффекты от применения психотропных препаратов. К *антихолинергическим эффектам* относятся запоры, нечеткость зрения, сухость во рту, задержка мочи, ортостатическая гипотензия, заторможенность, экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, дискинезия), а также резкое когнитивное ухудшение и спутанность сознания. Пожилые больные часто склонны к падениям, а лекарства вызывающие заторможенность, ортостатическую гипотензию, экстрапирамидные симптомы в значительной мере увеличивают опасность переломов, связанных с падением [289]. У больных с БА, даже относительно непродолжительное применение большинства нейролептиков, сопровождается выраженными *центральными антихолинергическими эффектами*. Они приводят к усилению когнитивных нарушений, обусловленных самим нейродегенеративным процессом, т.е. к усилению когнитивного дефицита, развитию конфабуляторной спутанности или делирия.

Поскольку симптомы депрессии, так же как и поведенческие и психотические расстройства представляют собой наиболее частые проявления некогнитивного спектра психических расстройств при БА, именно они являются наиболее частыми мишенями для применения

психофармакологических вмешательств при БА. Депрессивные симптомы при БА довольно распространены (встречаются более, чем у 50% больных), а их присутствие связано с различным негативным влиянием как на самих больных. Ранее проводились многочисленные клинические исследования антидепрессантов у больных с БА [69, 167, 194, 231, 258, 370]. В настоящее время антидепрессанты используются почти у половины пациентов страдающих деменцией [194]. Однако, доказательства эффективности терапии антидепрессантами в опубликованных ранее исследованиях несколько противоречивы. Одни исследователи считают, что имеются слабые доказательства эффективности антидепрессантов при лечении деменции, и их применение следует ограничить у пациентов с БА, так как это связано с увеличением частоты нежелательных явлений [69, 270, 307]. Однако в большинстве плацебо-контролируемых исследований выявлено преимущество антидепрессантов по сравнению с плацебо при воздействии на следующие некогнитивные симптомы БА: депрессивное настроение [167, 231, 258, 270], тревога и агитация [129] а также раздражительность [258]. Как зарубежные, так и отечественные открытые исследования показали, что лечение антидепрессантами, особенно СИОЗС и обратимыми ингибиторами МАО-А, достаточно эффективно при терапии депрессивных и других некогнитивных психических расстройств при БА [15,27,38,44,278]. Было также показано, что прекращение лечения антидепрессантами у пациентов с БА приводит к усилению депрессивных симптомов, по сравнению с теми больными, которые продолжают их принимать [73].

Современные согласительные документы и международные рекомендации включают использование антидепрессантов (чаще всего СИОЗС и обратимых ингибиторов МАО-А) в качестве первой линии терапии депрессивных симптомов при БА [320, 336]. По этой причине в рамках данного исследования специальные клиничко-экспериментальные исследования антидепрессантов для терапии депрессивных расстройств при БА не проводились.

Однако мы сочли необходимым проанализировать опыт применения антидепрессантов у больных БА с тревожными и депрессивными симптомами, которые вошли в данное исследование. Всего антидепрессанты принимали 26 пациентов, включенных в данное исследование, из них 23 больных (4 мужчины и 19 женщин) с умеренной и тяжелой БА в возрасте от 58 до 89 лет (медиана возраста 76 [68; 82]), получали пирлиндол (обратимый ингибитор МАО-А) и циталопрам (СИОЗС). Только трое больных принимали другие антидепрессанты – мirtазапин (НаССА) (2 пациента) и тразадон (АИОЗС) (1 пациент). Большинство больных БА (16 чел.) лечились пирлиндролом в дозе от 75 до 150 мг/сут., 7 чел. принимали циталопрам в дозе 20 мг/сут. В настоящем исследовании не применялись специальные шкалы для оценки депрессии или тревоги, а оценка эффектов антидепрессивной терапии производилась по пунктам шкалы NPI, оценивающим депрессивные и тревожные симптомы. Оценка состояния больных производилась до начала терапии и после окончания 8 недель лечения.

До начала терапии умеренно выраженные депрессивные симптомы выявлялись у всех лечившихся антидепрессантами пациентов с БА, как у больных, принимавших пирлиндол, так и среди получавших циталопрам пациентов. Тревожные расстройства выявлялись у 100% больных, принимавших циталопрам и у 75% больных, получавших пирлиндол. Симптомы апатии выявлялись в 43,0% случаев в обеих группах. Расстройства сна и нарушение поведения в ночное время присутствовали у 71,4% больных, принимавших циталопрам и у 56,3% больных, получавших пирлиндол. Кроме того в обеих группах отмечался ряд поведенческих расстройств: раздражительность выявлялась у 57,15% больных, принимавших циталопрам и у 50,0% больных, получавших пирлиндол, аберрантное моторное поведение соответственно у 42,9% и 37,5% больных, а вербальная агрессия у соответственно у 28,5 и 31,3% пациентов.

**Выраженность некогнитивных психических симптомов по шкале
NPI у больных БА, лечившихся антидепрессантами**

Симптомы	Терапия пирлиндолом N=16		Терапия циталопрамом N=7	
	0 день Me [Q ₁ ;Q ₃]	8 неделя Me [Q ₁ ;Q ₃]	0 день Me [Q ₁ ;Q ₃]	8 неделя Me [Q ₁ ;Q ₃]
Депрессия	4,0 [4; 6]	2,0 [2; 3]* p=0,00098	4,0 [4; 6]	2,0 [0; 4] * p=0,04312
Тревога	4,0 [3; 4]	1,5 [1; 2]* p=0,00334	8,0 [6; 8]	2,0 [2; 3] * p=0,01793
Апатия	4,0 [4; 8]	4,0 [2; 8] p=0,17971	4,0 [4; 8]	4,0 [2; 4] p=0,17971
Ажитация/агрессия	4,0 [4; 4]	2,0 [2; 3] p=0,10881	6,0 [5; 6]	4,0 [1; 6]
Раздражительность	6,5 [4; 9]	3,0 [2,5; 4]* p=0,04311	6,0 [4; 8,5]	5,0 [4; 6] p=0,17971
Аберрантное моторное поведение	10,5[4; 12]	8,0 [4; 9] p=0,17971	6,0 [4; 7,5]	3,5 [2,5; 4]
Сон и нарушение поведения в ночное время	4,0 [4; 4]	2,5 [2; 4]* p=0,04311	6,0 [4; 8]	2,0 [2; 3]* p=0,03421
Различия значимы по сравнению с оценкой на день 0 *				

Через 8 недель терапии в обеих группах больных, получавших антидепрессанты, отмечалась значимая положительная динамика в отношении симптомов тревоги и депрессии (таб. 31). Так в у пациентов, получавших пирлиндол, выраженность депрессии, оцененная по шкале NPI (рис.31), значимо редуцировалась на 50,0%, тревога значимо уменьшилась на 62,5%. В группе больных, принимавших циталопрам, выраженность депрессии и тревоги значимо снизились соответственно на 50,0% и 75,0%. В обеих группах на фоне терапии антидепрессантами отмечалась значимая редукция расстройств сна и нарушений поведения в ночное время, причем у пациентов, принимавших

циталопрам, эти нарушения редуцировались на 66,7%. У больных, принимавших пирлиндол, значимо (на 41,7%) уменьшились симптомы раздражительности.

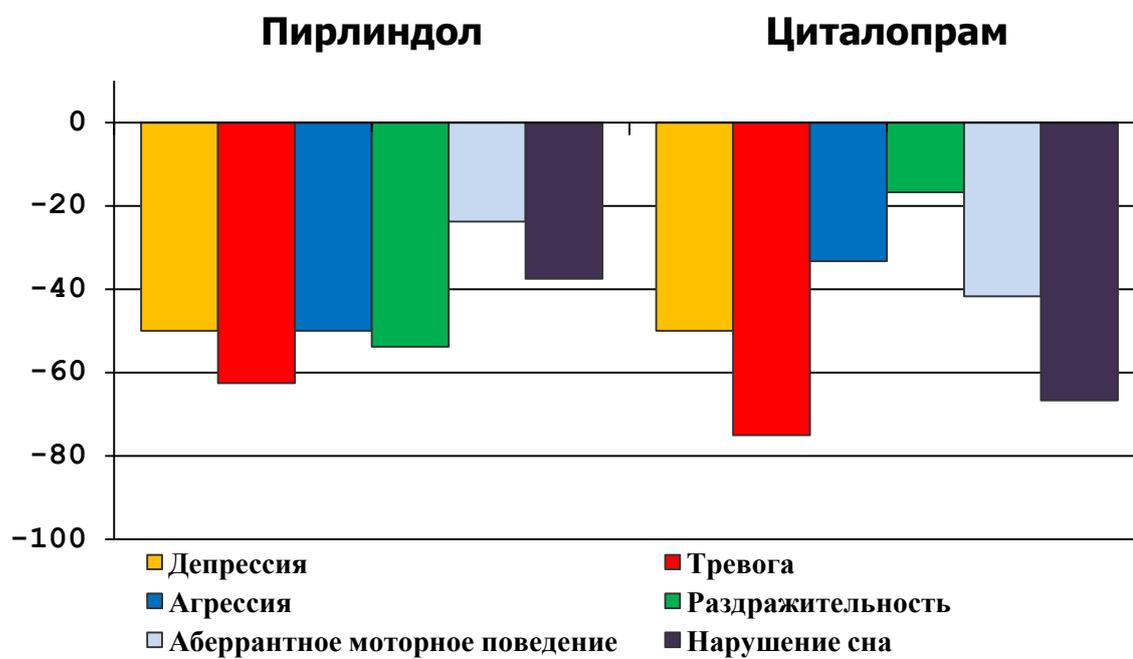


Рисунок 18. Редукция некогнитивных психических симптомов по шкале NPI у больных БА при терапии антидепрессантами

Таким образом, при терапии антидепрессантами СИОЗС и обратимыми ингибиторами MAO-A (циталопрам и пирлиндол) у больных БА значимо редуцируются симптомы депрессии, тревоги, улучшается ночной сон и поведение в ночное время. Кроме того на фоне терапии пирлиндролом происходит значимая редукция симптомов раздражительности. Полученные результаты хорошо согласуются с данными ранее проводившихся клинических исследований, которые также выявили позитивное влияние на депрессивные симптомы [38; 258, 320], тревогу и ажитацию [129] и уменьшение раздражительности [258].

5.4. Антипсихотическая терапия некогнитивных психических расстройств при болезни Альцгеймера

Систематические обзоры и мета-анализы показали, что некоторые типичные нейролептики [207] и атипичные антипсихотики [323] могут быть полезны в терапии ряда поведенческих и психотических расстройств, хотя величина этого эффекта ограничена и порой не превышает потенциальные неблагоприятные явления. Атипичные антипсихотики, наиболее широко использовались для терапии психотических симптомов при БА, но их применение часто было связано с серьезными неблагоприятными событиями, такими как повышение риска смерти [324], развитие инсульта [168,170], падения [172] и нарастанием когнитивных расстройств [366]. Хотя ни один из атипичных антипсихотиков в настоящее время не одобрен для терапии поведенческих расстройств у пациентов с деменцией, но эти препараты продолжают использоваться до сих пор у данной категории больных, особенно в учреждениях по уходу за больными деменцией. От 30 до 60 % пациентов с деменцией, проживающих в домах для престарелых в Европе и Северной Америке получают антипсихотические препараты. О частоте их применения в частности свидетельствует большая стоимость такой терапии, которая оценивается в 80 млн. фунтов стерлингов в год только в одной Великобритании [59].

В связи с существованием в литературе таких разногласий был проанализирован собственный опыт применения атипичных антипсихотиков (рисперидона и кветиапина) позволивший оценить их эффективность и безопасность при лечении психотических и поведенческих расстройств у больных БА.

Рисперидон – это селективный моноаминергический антагонист с уникальными свойствами. Он обладает более высоким аффинитетом к серотониновым 5-НТ_{2А}, чем к дофаминовым D₂-рецепторам. Рисперидон связывается также с α₁-адренорецепторами и в меньшей степени с Н₁-

гистаминовыми и α_2 -адренорецепторами, но не обладает сродством к холинергическим рецепторам [274]. Установлено, что при использовании низких доз препарат обнаруживает выраженный центральный рецепторный антагонизм к серотониновым 5-HT_{2A} рецепторам. В то же время антагонизм по отношению к допаминным D₂ рецепторам носит дозозависимый характер. При применении более высоких доз возросший антагонизм к допаминным D₂ рецепторам перекрывает благоприятный эффект препарата в отношении экстрапирамидных симптомов, обусловленный антагонизмом к серотониновым 5-HT_{2A} рецепторам. Именно этим объясняется установленное в клинических испытаниях дозозависимое повышение частоты нежелательных экстрапирамидных симптомов рисперидона.

Было обнаружено также высокое или умеренно выраженное связывание с другими нейротрансмиттерными рецепторами, что очень важно для оценки переносимости препарата у пожилых людей. Так, блокада α_1 -адренорецепторов ответственна за постуральную гипотензию, а с блокадой α_2 -адренорецепторов и гистаминовых рецепторов связывают такие нежелательные эффекты как сонливость и заторможенность. Для того, чтобы избежать гипотензии доза рисперидона должна титроваться. Напротив, тот факт, что рисперидон не связывается с мускариновыми рецепторами объясняет низкий риск центральных и периферических антихолинергических эффектов, что особенно важно для пациентов с деменцией.

Установлено, что рисперидон обнаруживает наименьшее сродство с ацетилхолиновыми рецепторами, даже по сравнению с другими атипичными антипсихотиками: клозапином и оланзапином, а, следовательно, он должен иметь еще более низкую, чем у этих препаратов вероятность вызывания нежелательных антихолинергических эффектов [74].

Кветиапин представляет собой производное дибензодиазепина с широким диапазоном аффинитета к различным подтипам рецепторов центральной нервной системы. Кветиапин имеет наибольшее сродство к 5-HT₂-

серотонинергическим рецепторам при относительно низком взаимодействии с дофаминовыми D₁ и D₂ рецепторами. Наряду с этим, по сравнению с классическими нейролептиками кветиапин обнаруживает низкий тропизм к мускариновым и α_1 -адренергическим рецепторам [315]. Кветиапин проявляет избирательность к мезолимбическим и мезокортикальным дофаминовым рецепторам, которые считаются ответственными за развитие собственно антипсихотического эффекта. В отличие от большинства классических и некоторых атипичных антипсихотиков кветиапин оказывает минимальное влияние на нигростриальную дофаминовую систему, с которой связано развитие неврологических экстрапирамидных побочных симптомов. Все указанные свойства позволяют считать кветиапина эффективным антипсихотиком с относительно благоприятным профилем побочных эффектов.

Анализ опыта использования атипичных антипсихотиков был проведен на группе из 52 пациентов с БА, имеющих некогнитивные психические расстройства и получавших терапию рисперидоном и кветиапином на протяжении 56 дней (характеристика данной группы пациентов представлена в главе 2).

Рисперидон назначали в дозе 0,5 мг/сут. 2 раза в день, не менее чем на 2 дня. Дальнейшее наращивание дозы проводили индивидуально с повышением дозы препарата на 0,5 мг/сут. Медиана дозы рисперидона составила 1,5 [1,0; 2,0] мг/сут.

Кветиапин назначался в начальной дозе 50 мг/сут. (по 25 мг 2 раза в день). В течение последующих 7 дней доза повышалась до 100 мг/сут. (по 50 мг 2 раза в день). Если на протяжении 7 дней улучшения в психическом состоянии не отмечалось, доза препарата повышалась (не более чем на 50 мг/сут.). Медиана дозы кветиапина составила 100 [75,0; 100,0] мг/сут.

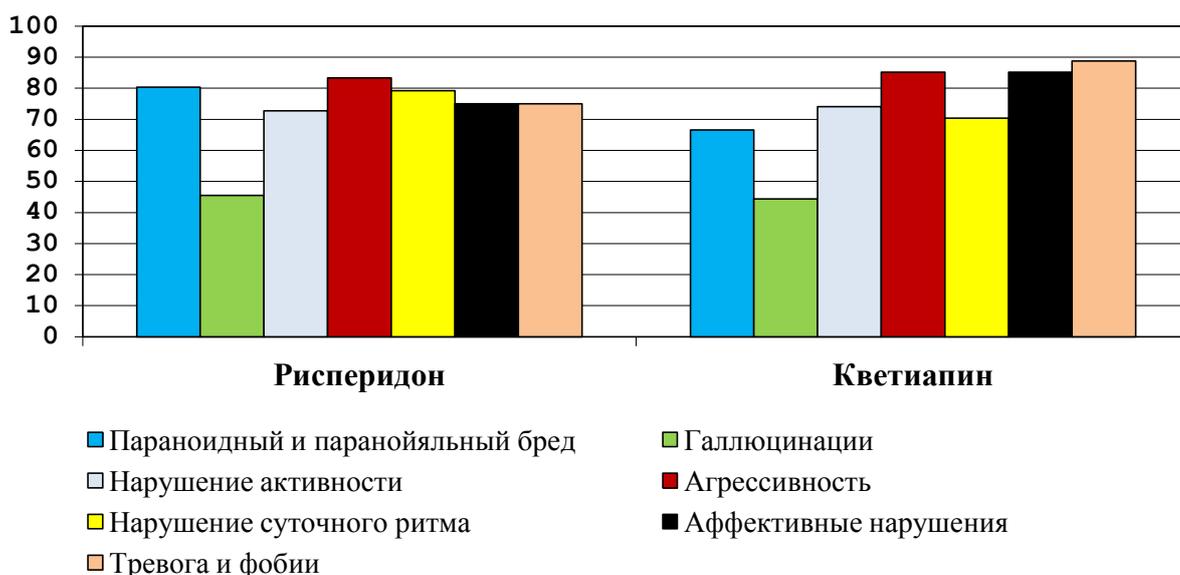


Рисунок 19. Частота (в %) некогнитивных психических расстройств у больных БА до начала терапии (шкала ВЕНАВЕ-AD)

До начала терапии некогнитивные психические расстройства, оцениваемые по шкалы ВЕНАВЕ-AD, по частоте симптомов были представлены в группе больных, леченных рисперидоном, следующим образом: параноидные и паранойяльные бредовые расстройства выявлялись у 83,3% больных, галлюцинации – у 41,6%, нарушение активности – у 75,0%, агрессивность – у 83,3%, нарушение суточного ритма – 79,2%, аффективные нарушения, тревога и фобии были установлены у 75,0% больных. В группе больных, получавших кветиапин, параноидные и паранойяльные бредовые расстройства выявлялись у 65,3% больных, галлюцинации – у 42,3%, нарушение активности – у 75,0%, агрессивность – у 85,2%, нарушение суточного ритма – 70,2%, аффективные нарушения у 83%, тревога и фобии были установлены у 89,0% больных (рис.19).

Тяжесть поведенческой и психопатологической симптоматики была сопоставима в группах больных БА, получавших рисперидон и лечившихся кветиапином (таб.32), хотя в группе больных, получавших рисперидон, более часто была выражена агрессия, аффективные нарушения и тревога, а у пациентов, принимавших кветиапин, преобладало нарушение активности.

Таблица 32.

Выраженность некогнитивных психических расстройств по шкале ВЕНАВЕ-AD в терапевтических группах больных БА до начала лечения

Симптомы	Рисперидон	Кветиапин
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Параноидные и паранойяльные бредовые расстройства	4 [2; 6]	4 [3; 6]
Галлюцинации	3 [2; 4]	2 [2; 3]
Нарушение активности	4 [2,5; 6]	5 [2; 7]
Агрессивность	4 [2; 6]	3 [2; 6]
Нарушение суточного ритма	2 [1; 2]	2 [1; 2]
Аффективные нарушения	3 [2; 4]	2 [1; 4]
Тревога и фобии	3 [2; 6]	2,5 [2; 4]

В соответствии с общим клиническим впечатлением (шкала CGI) на 28 день терапии рисперидоном положительный эффект терапии отмечался в 86,8% случаев, при этом значимое и умеренно выраженное улучшение было у 30,4% больных, минимальное улучшение у 26,0%. У 8,7% пациентов изменений состояния не наблюдалось, а у 4,4% больных состояние минимально ухудшилось (рис 20). На момент окончания исследования улучшение в состоянии отмечалось у 91,4% пациентов, при этом основная часть больных БА показала значимое и умеренно выраженное улучшение (78,2%), у 13,0% отмечалось минимальное улучшение. Лишь у 2 больных не наблюдалось

положительного эффекта от проводимого лечения (1 больной минимально ухудшился, у другого состояние не изменилось).

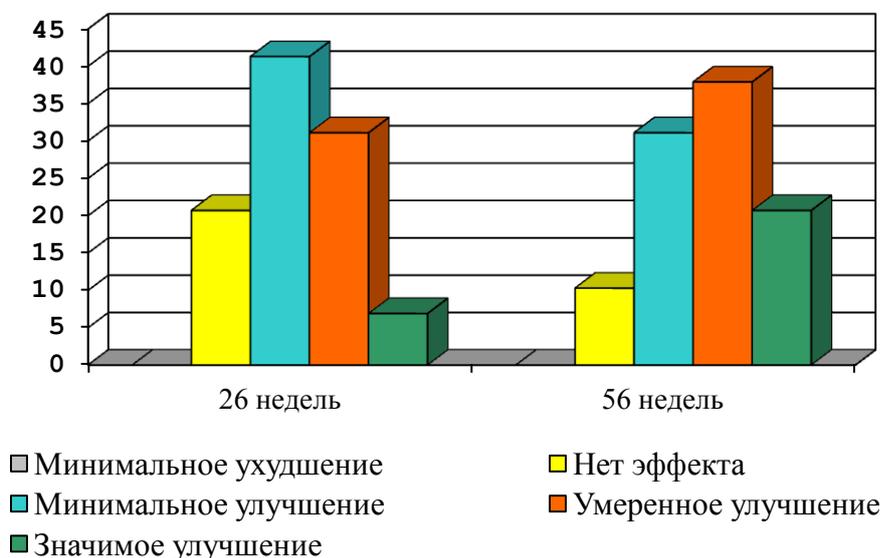


Рисунок 20. Эффективность терапии рисперидоном по общему клиническому впечатлению (шкала CGI)

При лечении кветиапином улучшение в состоянии по шкале CGI на 28 день исследования присутствовало у 79,3% больных БА (рис.21). В отличие от группы больных, лечившихся рисперидоном, у большей части пациентов, получавших кветиапин отмечалось минимальное улучшение на этом этапе терапии (41,3%), умеренное улучшение наблюдалось у 31,1% больных, а значимое у 6,9%. 20,7% больных БА к 28 дню терапии не отмечали никакого эффекта от терапии. К моменту окончания исследования (56 день) положительный ответ на терапию кветиапином отмечался у 89,7% больных БА, при чем заметно увеличился процент больных показавших значимое и умеренное улучшение (соответственно 20,7 и 37,9%), однако около трети пациентов отреагировали на лечение минимальным улучшением (31,1%), а три пациента (10,3%) ни как не отреагировали на терапию кветиапином

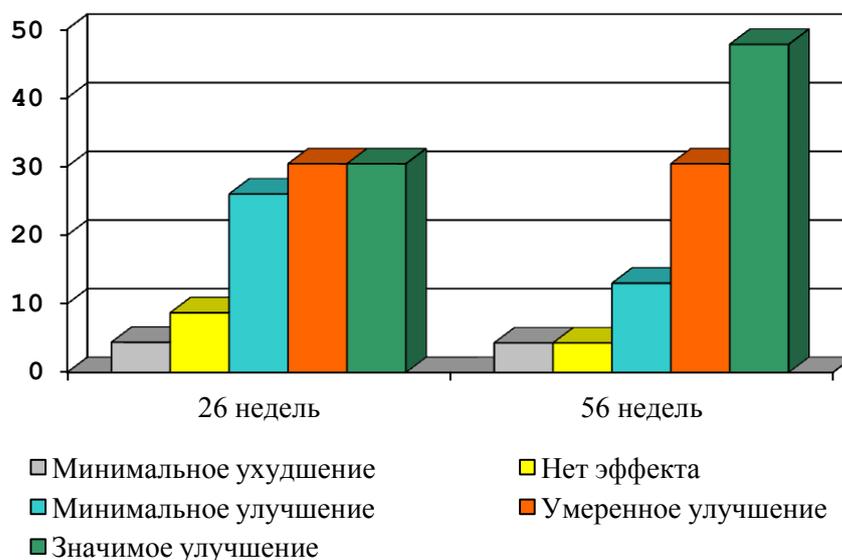
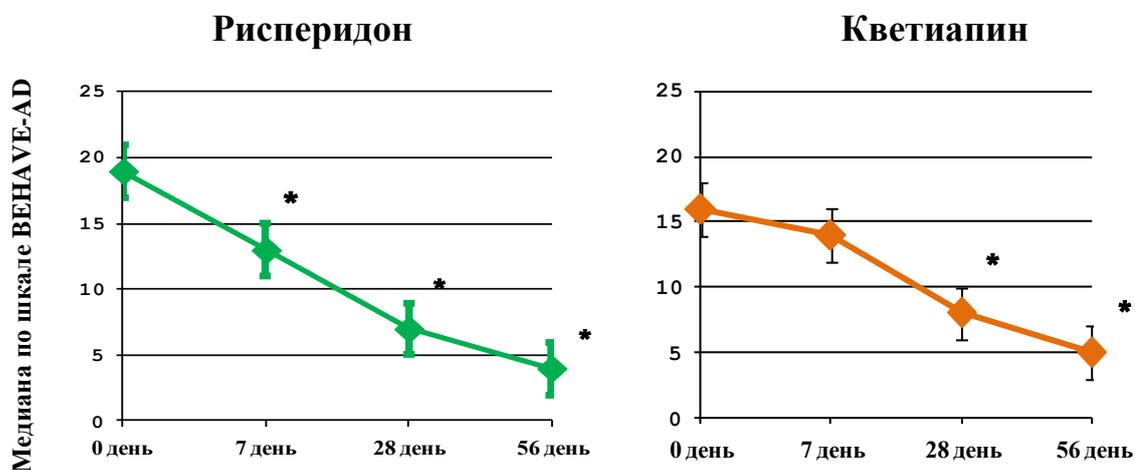


Рисунок 21. Эффективность терапии кветиаптом по общему клиническому впечатлению (шкала CGI)

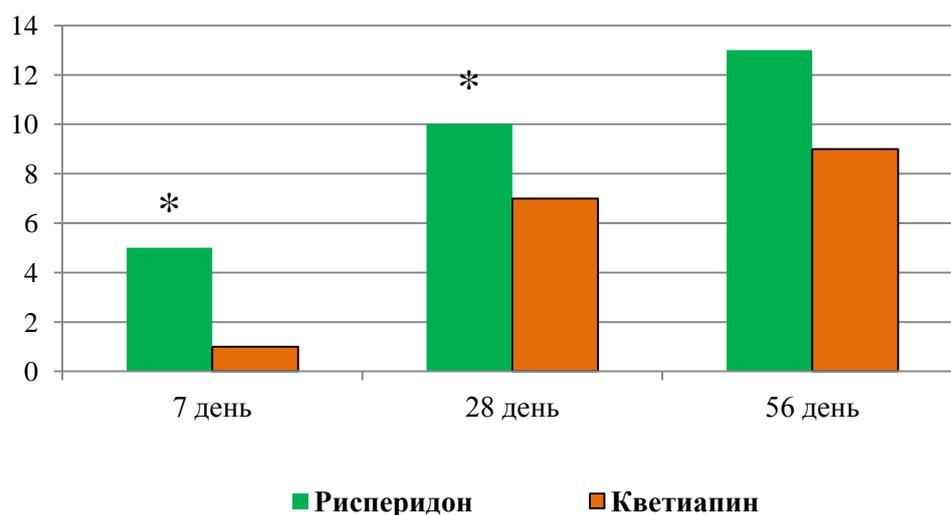


*- $p < 0,05$ (различия значимы по сравнению с 0 днем)

Рисунок 22. Динамика медианы выраженности некогнитивных психических расстройств (BEHAVE-AD) в результате терапии рisperидоном и кветиапином

Улучшение в состоянии больных происходило за счет редукции поведенческих и психотических расстройств и одновременным снижением физической и моральной нагрузки на лиц, ухаживающих за больными.

В процессе терапии как рисперидоном, так и кветиапином установлена значимая редукция некогнитивных психических симптомов по шкале ВЕНАВЕ-AD (рис. 22). В группе больных, получавших рисперидон, значимая положительная динамика отмечалась уже с 7 дня лечения, тогда как в группе больных, лечившихся кветиапином, значимые различия в динамике этих показателей выявлялись только с 28 дня терапии



*- $p < 0,05$ различия между группами значимы

Рисунок 23. Сравнение редукции выраженности некогнитивных психических расстройств по шкале ВЕНАВЕ-AD (разность суммарных показателей) в результате терапии рисперидоном и кветиапином

При оценке степени редукции поведенческих и психотических симптомов (по разности суммарных показателей шкалы ВЕНАВЕ-AD) отмечено более быстрое и значимое появление терапевтического эффекта при лечении рисперидоном по сравнению с кветиапином уже с 7 дня терапии, и подобные

тенденции сохраняются и к 28 дню, к 56 дню различия в редукции этих показателей между рисперидоном и кветиапином становятся незначимыми (рис.23).

Анализ отдельных групп симптомов, представленных в шкале ВЕНАВЕ-AD, показал, что к моменту окончания терапии достоверная положительная динамика отмечена по всему спектру наблюдавшихся некогнитивных психических расстройств, и их редукция по отношению к оценке на начало терапии была выше 50,0% как при лечении рисперидоном, так и кветиапином (таб.33, рис.24).

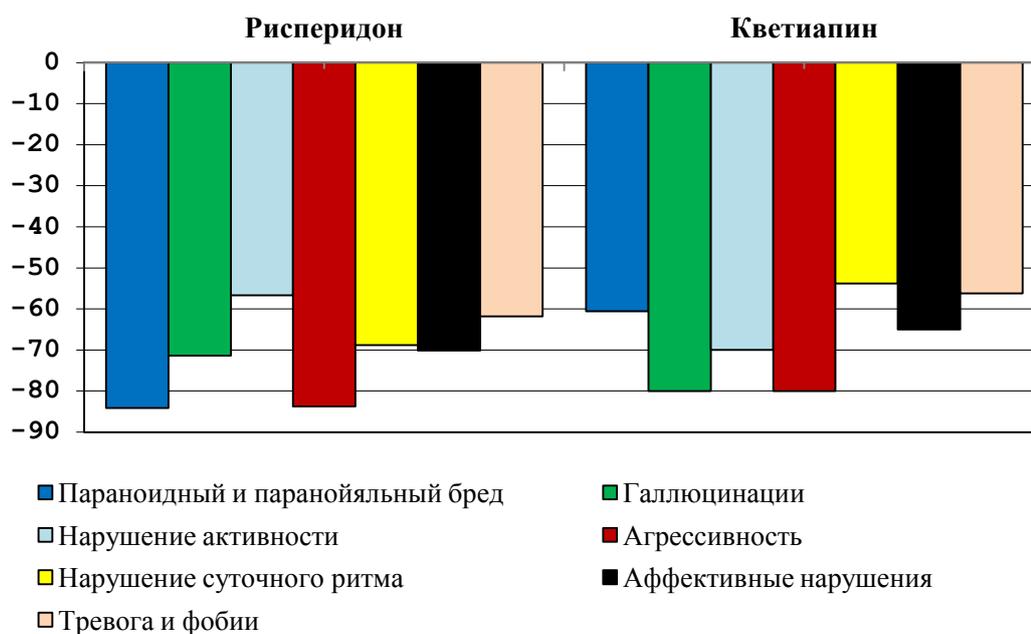


Рисунок 24. Редукция (в %) некогнитивных психических расстройств (шкала ВЕНАВЕ-AD) у больных БА

При терапии рисперидоном такие показатели как бредовые и галлюцинаторные расстройства, агрессия, депрессивные симптомы редуцировались в диапазоне от 70 до 84%, а при лечении кветиапином

подобная редукция (70-80%) отмечалась в отношении галлюцинаций, агрессивности и нарушения активности (таб.33, рис.24).

Таблица 33.

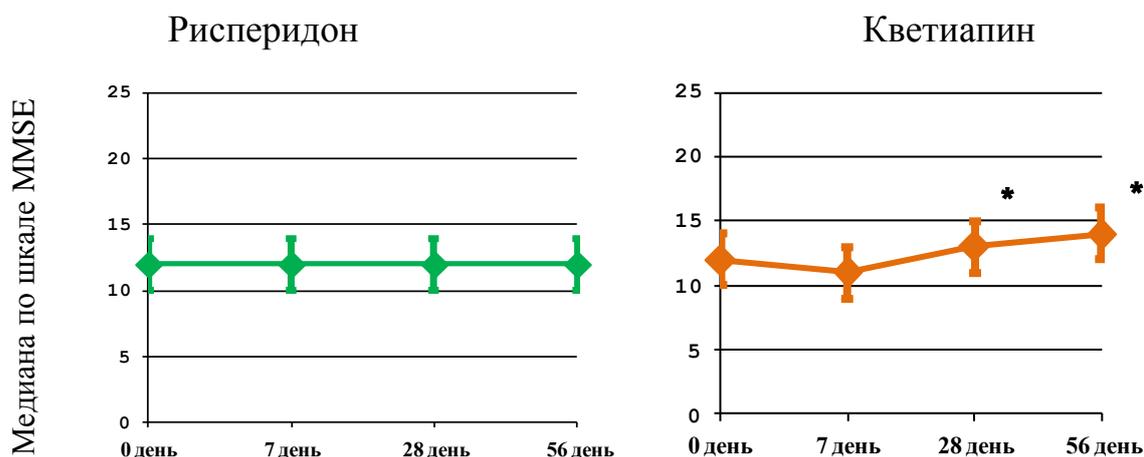
Редукция (в %) некогнитивных психических расстройств (шкала ВЕНАВЕ-AD) у больных БА

Симптомы	Рisperидон	Кветиапин
	%	%
Параноидные и паранойяльные бредовые расстройства	-84,1	-60,6
Галлюцинации	-71,4	-80,0
Нарушение активности	-56,7	-70,0
Агрессивность	-83,7	-80,0
Нарушение суточного ритма	-68,8	-53,8
Аффективные нарушения	-70,1	-65,0
Тревога и фобии	-61,8	-56,2

К 56 дню терапии как в группе больных получавших рисперидон, так и в группе, лечившихся кветиапином, в связи с улучшением состояния больных были существенно снижены дозы обоих препаратов. При лечении рисперидом медиана суточной дозы снизилась с 1,5 [1,0; 2,0] мг/сут до 1,0 [1,0; 1,0] мг/сут ($p=0,002569$), а при терапии кветиапином соответственно медиана дозы снизилась со 100 [75; 150] мг/сут до 75 [50; 100] мг/сут ($p=0,013328$). На момент окончания исследования у 10 пациентов (43,5%), получавших рисперидон, и у 8 пациентов (27,6%), получавших кветиапин, произошло снижение дозы антипсихотика по сравнению с начальной дозировкой, а у 1 пациента, получавшего рисперидон, антипсихотик на момент окончания исследования был отменен.

Следует особо подчеркнуть, что в процессе терапии рисперидоном и кветиапином не отмечалось отрицательной динамики когнитивных показателей

(по шкале MMSE). Наоборот, на 28 день и на момент окончания терапии отмечено значимое улучшение когнитивного функционирования в группе больных, лечившихся кветиапином (рис 25). При лечении рисперидоном состояние когнитивных функций оставалось стабильным



*- $p < 0,05$ (различия значимы по сравнению с 0 днем)

Рисунок 25. Динамика когнитивных симптомов (по шкале MMSE) в результате терапии рисперидоном и кветиапином

Нежелательные явления. Из 23 пролеченных рисперидоном больных побочные явления наблюдались у 9, однако ни в одном случае серьезных нежелательных явлений не было. Следует отметить, что частота нежелательных явлений у больных, принимавших рисполепт в дозе 1,0 мг/сут. отмечалась в 2 раза реже по сравнению с больными, получавшими препарат в дозе 1,5 и 2,0 мг/сут. (соответственно, 25,0% и 50,0% больных).

Наиболее частыми нежелательными явлениями были мышечная слабость, заторможенность и сонливость (у 6 больных). Указанные симптомы появлялись к концу 4-ой недели терапии, чаще всего на дозе рисполепта, превышающей 1,0 мг/сут., а после снижения дозировки препарата эти симптомы исчезали. У 3 больных отмечена легкая скованность, гипомимия, которые возникали на 2-3 неделе терапии оставались до конца терапевтического курса.

При терапии кветиапином побочные явления наблюдались у 5 из 29 пролеченных пациентов. В основном преобладала мышечная слабость (у 4 больных) и повышенная сонливость (у 2 больных) в дневное время. У 1 больного была выявлена ортостатическая гипотензия.

Некогнитивные психические расстройства являются одним из важных компонентов деменции при БА, независимо от стадии заболевания. Хотя по современным критериям диагностики БА синдром деменции определяется прогрессирующим когнитивным дефицитом, у большинства пациентов с БА на том или ином этапе заболевания появляются психотические или поведенческие расстройства. Эти расстройства значительно усиливают тяжесть заболевания и увеличивают нагрузку на лиц, ухаживающих за больными. Поэтому, трудно решать проблемы терапии деменции без должного лечения некогнитивных психических расстройств.

Немедикаментозные стратегии терапии, рекомендуемые в качестве первой линии помощи при этих симптомах, еще недостаточно изучены и имеют много сложностей при реализации в клинической практике [102]. В отдельных случаях, легкие нарушения поведения у больных БА могут корректироваться с помощью психосоциальных методов или личностно-ориентированного подхода, в котором подчеркивается необходимость учета индивидуальных особенностей больных и организации ухода, заинтересованного на их индивидуальных характеристиках.

Некогнитивные психические расстройства чрезвычайно осложняют жизнь, как самого больного, так и ухаживающих за ним лиц, и порой антипсихотические препараты являются единственными средствами, способными повлиять на состояние пациента, если оно потенциально опасно для него или окружающих. Однако, применение этих препаратов при деменции связывают с серьезными неблагоприятными явлениями. В 2005 году FDA объявило запрет [134] на использование атипичных антипсихотиков среди пожилых пациентов с деменцией, из-за высокого риска смертности. Из 17 плацебо-контролируемых исследований оланзапина, арипипразола,

рисперидона и кветиапина у пациентов с ППСД, 15 выявили повышенную смертность (примерно в 1,7 раза по отношению к группе плацебо). Но проблема повышенного риска смертности от применения типичных нейролептиков остается открытой и анализируется в ряде исследований. Так в мета-анализе L.S. Schneider и соавт. [234], проведя анализ исследований по атипичным антипсихотикам, куда был добавлен специальный анализ по галоперидолу, выявили, что риск смертности при применении традиционных нейролептиков был выше, чем при применении атипичных у пожилых пациентов с деменцией. Многие исследователи отдают предпочтение атипичным антипсихотикам по сравнению с типичными нейролептиками, так как они имеют более низкий уровень нежелательных явлений, особенно в отношении экстрапирамидных расстройств и антихолинергических симптомов.

В проведенном нами исследовании была изучена эффективность и безопасность двух атипичных антипсихотиков у больных БА, имеющих некогнитивные психические расстройства. Рисперидон и кветиапин применялись в пределах диапазона суточных доз, рекомендованного экспертами в предыдущих исследованиях [66, 234, 356]. Опыт применения рисперидона и кветиапина показал хорошую эффективность обоих препаратов при лечении некогнитивных психических расстройств у больных БА, а также их хорошую переносимость пожилыми пациентами. При терапии рисперидоном значимо редуцировались бредовые и галлюцинаторные расстройства, агрессия и депрессивные симптомы, а при терапии кветиапином значимая редукция отмечалась в отношении галлюцинаторных расстройств, агрессии и нарушения активности. Терапевтический эффект от применения рисперидона оказался достоверно более быстрым в сравнении с кветиапином, но постепенно к окончанию 2-го месяца терапии различия в эффекте лечения становились незначимыми.

Ряд мета-анализов, подводящих итоги изучения эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков при лечении поведенческих и психотических расстройств у больных с БА, хорошо соотносятся с

полученными нами результатами. Так, мета-анализ C.G. Ballard и соавт. [66] включал девять рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований. Полученные результаты свидетельствуют о том, что рисперидон и оланзапин имели умеренно выраженный, но значимый эффект при лечении агрессивности, при этом только рисперидон редуцировал психотические расстройства. Так как эти два препарата связывают с повышенным риском развития инсульта и экстрапирамидных побочных расстройств, авторы пришли к выводу, что их использование у пожилых больных с деменцией должно быть обусловлено значительной выраженностью поведенческих и психотических симптомов. Мета-анализ I. Katz и соавт. [191] включал четыре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований рисперидона. Результаты показывают, что рисперидон хорошо редуцирует психотические симптомы у больных БА и его эффект более выражен у пациентов с более тяжелыми симптомами. По сравнению с группой плацебо, пациенты, получавшие рисперидон были более сонливы (18% против 8%, $p < 0,001$) и у них чаще отмечались экстрапирамидные нарушения (12% против 6%, $p < 0,01$).

В проспективном открытом, 12-недельном экспериментальном исследовании [319] у пациентов БА с психотическими расстройствами и агрессивным поведением было установлено, что после приема кветиапина в дозе от 50 до 150 мг, у больных отмечалось значительное снижение бредовых расстройств, агрессии по шкале NPI как на 6-й, так и 12-й неделе терапии. При этом не отмечалось значимого изменения показателей когнитивного функционирования по шкале ADAS-cog.

Опыт применения рисперидона и кветиапина при лечении больных БА с ППСД показал высокую эффективность и переносимость этих препаратов при лечении проанализированных в предыдущих главах проявлений болезни на протяжении короткого (8 недельного) периода.

Антипсихотические эффекты рисперидона наступали значимо быстрее и были более выражены, уже начиная с 7 дня лечения, по сравнению с

кветиапином. Однако к 8 недели терапии эти различия становились менее выраженными и клинически незначимыми. Рисперидон оказывал большее влияние по сравнению с кветиапином на такие психопатологические симптомы, такие как бредовые расстройства и депрессивные симптомы, которые редуцировались в диапазоне 70-85%. Кветиапин же в большей степени влиял на снижение бесцельной активности, которая редуцировалась на 70%.

В процессе терапии рисперидоном и кветиапином не отмечалось отрицательной динамики когнитивных показателей (по шкале MMSE). На протяжении всего курса терапии не было отмечено серьезных нежелательных явлений, а присутствовавшие нежелательные явления легко корригировались изменением терапии (снижением дозы антипсихотика)

Таким образом, клинические рекомендации по поводу применения антипсихотических препаратов, сводятся к тому, что их следует назначать в максимально низких эффективных дозах и преимущественно на короткие периоды времени с постоянным контролем за их эффективностью и безопасностью. Все выше сказанное дает основание для заключения о том, что рисперидон, применяемый в дозе 1-1,5 мг/сут., и сероквель 75-100 мг/сут. эффективны и безопасны для лечения психозов, симптомов агрессии и других поведенческих нарушений у пациентов с БА.

5.2. Поведенческие и антипсихотические эффекты холинергической терапии болезни Альцгеймера (сравнительное исследование).

В последние десятилетия предпринимались попытки целенаправленного воздействия как на уже известные звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, лежащего в основе БА, так и на последствия тех дисфункций, которые возникают на клеточном и молекулярном уровнях в ходе его развития. Это привело к разработке основных направлений патогенетической терапии БА. Наиболее хорошо разработанными из них являются компенсаторная

(заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита в различных нейрональных системах, которые в большей или меньшей степени страдают при БА. При этом современные препараты, используемые для лечения БА, не позволяют повернуть нейродегенеративный процесс вспять, их применение на протяжении 3х и более месяцев дает относительно непродолжительный позитивный симптоматический эффект (от 0,5 до 1,5 лет) и позволяет задерживать нарастание когнитивного дефицита, ухудшение повседневной активности, а также редуцировать поведенческие и психотические симптомы [237]. В долгосрочной перспективе лечение позволяет замедлить прогрессирование деменции, т.е. отсрочить переход на стадию тяжелой деменции, а диапазон замедления прогрессирования слабоумия во многом определяется выбором оптимальной терапии.

БА характеризуется прогрессирующим холинергическим дефицитом в определенных областях головного мозга, особенно в гиппокампе и неокортексе. Одним из основных путей компенсации холинергической дисфункции является использование ингибиторов АХЭ. В настоящее время ингибиторы АХЭ рассматриваются как препараты «первой линии» терапии БА [4,121]. Четыре ингибитора АХЭ, такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин в настоящее время одобрены FDA для лечения БА. Клинические исследования ингибиторов АХЭ второго поколения (донепезил, ривастигмин, галантамин) показали, что они являются более благоприятными как по клинической эффективности, так и по переносимости по сравнению с ингибиторами АХЭ первого поколения [10].

Помимо когнитивной дисфункции потеря холинергических нейронов приводит к нарушению в повседневной деятельности и возникновению поведенческих симптомов. Следовательно, применение у больных БА заместительной холинергической терапии может позитивно влиять на выраженность некогнитивных психических расстройств и существенно уменьшать необходимость использования психотропных средств для коррекции

этих состояний, а в ряде случаев позволяет полностью отказаться от приема психотропных средств.

Оценки влияния терапии **ингибиторами АХЭ** на некогнитивные психические расстройства при БА была проведена на моделях ривастигмина, галантамина и ипидакрина в сравнении с антипсихотической терапией. Данное исследование выполнялось как простое, открытое в 4-х невыборочных группах больных с различной тяжестью БА (87 человек). Характеристика групп представлена в главе 2.

Таблица 34.

Число больных БА получавших антипсихотическую терапии и дозировки антипсихотических препаратов

Клинические группы Препараты	Ривастигмин (N=18)		Галантамин (N=23)		Ипидакрин (N=18)		Контрольная группа (N=20)	
	N	Дозы (мг)	N	Дозы (мг)	N	Дозы (мг)	N	Дозы (мг)
Кветиапин	4	50-150	3	50-100	3	50-75	6	50-100
Рisperидон	3	1,0	2	0,5-1	0	0	1	0,5
Тиaприд	5	100-300	7	100-200	8	100-300	6	150-300
Тиоридазин	3	10-25	4	25-75	3	25-50	0	0
Хлорпротиксен	2	30-45	0	0	3	15-50	3	25-50
Промазин	1	100	7	25-150	0	0	4	50-100
Галоперидол	2	1,0	3	0,5-1	3	0,5-1,0	2	1,0
Оланзепин	0	0	0	0	1	5,0	0	0
Зуклопентиксол	0	0	0	0	1	4,0	0	0

Пациенты 1-й группы получали патогенетическую терапию ривастигмином в дозе 6 мг/сутки, пациенты 2-й группы галантамином в дозе 24 мг/сут., пациенты 3й группы ипидакрином в дозе 60 мг/сут., а пациентам 4-й группы никакой патогенетической терапии не назначалось. Так как в исследуемой когорте у большинства пациентов были выражены поведенческие

и психотические расстройства, дополнительно большинство больных получали и антипсихотическую терапию.

Так в группе больных, лечившихся ривастигмином, 2 человека, галантамином и ипидакрином, соответственно, по 3 пациента не получали никакой дополнительной терапии, кроме ингибиторов АХЭ. Остальные пациенты принимали атипичные антипсихотики и нейролептики. 10 пациентов получали галоперидол в дозах 0,5-1,0 мг/сут на протяжении первых 5-7 дней терапии, а затем переводились на другие антипсихотические препараты (табл. 34).

В группе больных, получавших ривастигмин, 7 человек получали атипичные антипсихотики (кветиапин и рисперидон) и 11 пациентов принимали типичные нейролептики (тиаприд, тиоридазин, галоперидол, промазин и хлорпротиксен). В группе больных, лечившихся галантамином 5 человек получали атипичные антипсихотики (кветиапин и рисперидон) и 18 пациентов принимали нейролептики (тиаприд, тиоридазин, галоперидол, и промазин).

В группе пациентов, получавших ипидакрин, атипичные антипсихотики принимали 4 пациента (кветиапин и оланзапин) и 14 больных получали традиционные нейролептики (тиаприд, галоперидол, хлорпротиксен, тиоридазин и зуклопентиксол) и в контрольной группе все больные получали антипсихотическую терапию: 7 – атипичные антипсихотики (кветиапин и рисперидон) и 13 нейролептики (тиаприд, галоперидол, промазин и хлорпротиксен).

До начала терапии некогнитивные психические расстройства, оцениваемые по шкале NPI, во всех группах были достаточно выражены. Частота этих симптомов в группе больных БА, получавшей ривастигмин была следующий: аберрантное моторное поведение и раздражительность (у 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 (табл. 35, рис.26).

В группе, лечившейся галантамином частота бредовых расстройств, агрессии и раздражительности составила 76,9%, аберрантного моторного поведения – 65,4%, тревоги – 57,7%, депрессивных расстройств – 46,2%, расторможенность отмечались у 38,4% галлюцинации – у 34,6%, апатия – у 29,6% больных.

Таблица 35.

Частота некогнитивных психических расстройств в изученных терапевтических группах больных БА

Клинические группы Симптомы	Ривастигмин (N=20)		Галантамин (N=26)		Ипидакрин (N=21)		Контрольная группа (N=20)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства	11	55,0	20	79,6	11	52,4	9	45,0
Галлюцинации	6	30,0	9	34,6	2	9,5	5	25,0
Агрессия	13	65,0	20	79,6	11	52,4	9	45,0
Депрессия	7	35,0	12	46,2	9	42,9	11	55,0
Тревога	13	65,0	15	57,7	16	76,2	17	85,0
Эйфория	0	0	0	0	1	4,8	1	5,0
Апатия	7	35,0	7	29,6	6	28,6	6	30,0
Расторможенность	11	55,0	10	38,4	9	42,9	16	80,0
Аберрантные моторные нарушения	16	80,0	17	65,4	14	66,7	16	80,0
Раздражительность	16	80,0	20	79,6	13	61,9	13	65,0

В группе, получавшей ипидакрин 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.

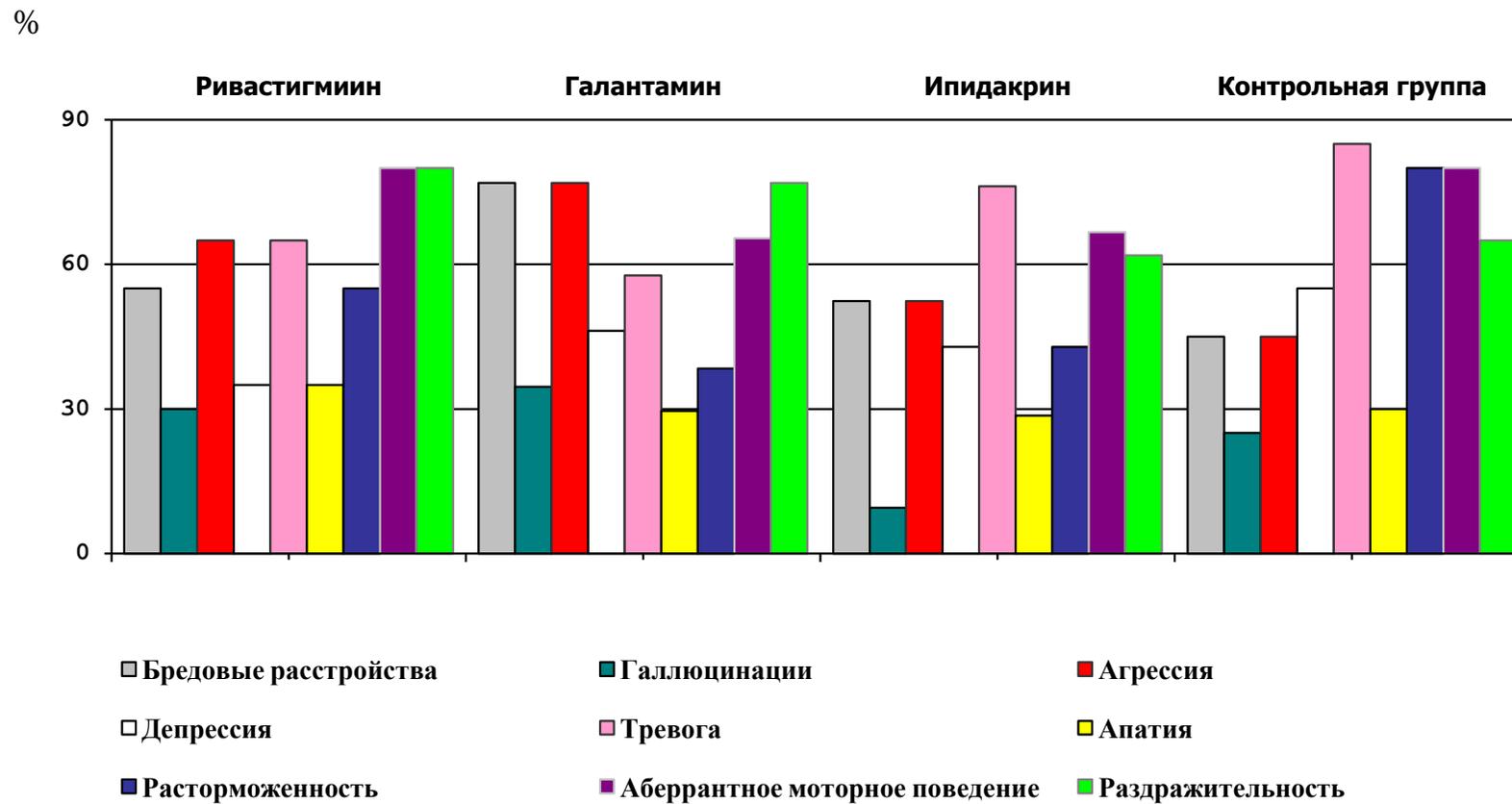


Рисунок 26. Частота некогнитивных психических расстройств (в %) в различных группах больных БА до начала исследования.

В контрольной группе, получавшей антипсихотическую терапию, 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%).

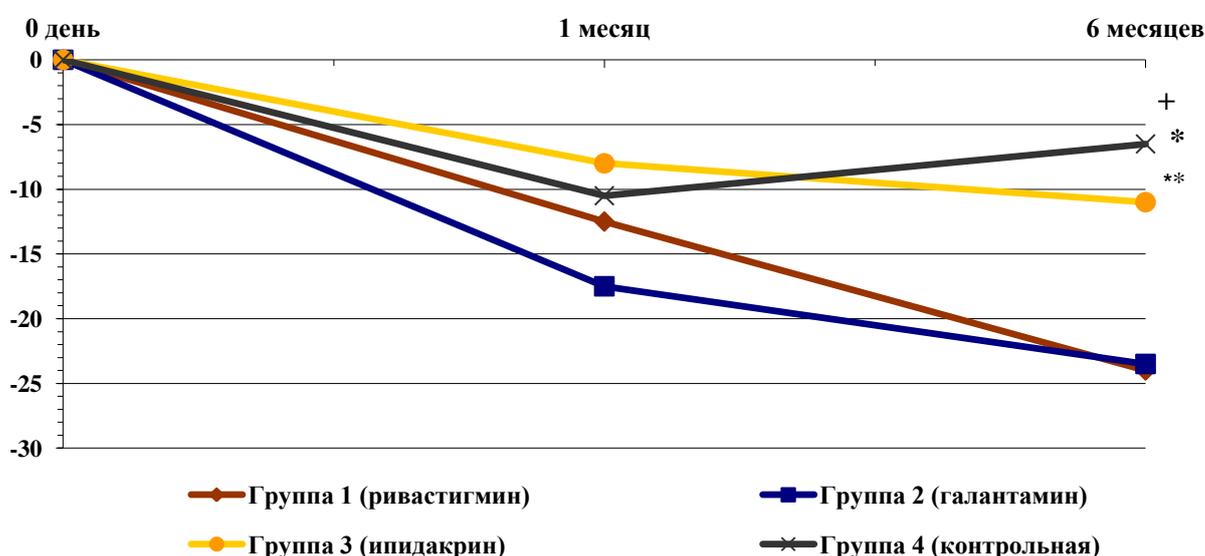
Наибольшая частота психотических нарушений (бредовых и галлюцинаторных расстройств), а также симптомов агрессии отмечалась в группе пациентов, получавших галантамин, причем частота бредовых расстройств в этой группе была значимо выше, по сравнению с группой, получавшей только антипсихотическую терапию (79,6 и 45,0% $p=0,0262$). А присутствие галлюцинаций в группе, лечившейся галантамином была значимо выше по сравнению с группой больных, принимавших ипидакрин (34,6 и 9,5% $p=0,0434$). В группе пациентов, получавших только антипсихотическую терапию чаще, чем в других терапевтических группах присутствовали тревожно-депрессивные симптомы, расторможенность и аберрантные моторные нарушения. Причем различия в частоте по тревоги и расторможенности у этой группы пациентов были значимыми, только по отношению группе пациентов, лечившихся галантамином (соответственно, 85,0% и 57,7% $p=0,046$ и 80,0% и 38,4% $p=0,0048$).

Таким образом, психотические расстройства и агрессивное поведение чаще наблюдалась в группах пациентов, получавших терапию ингибиторами АХЭ, а тревожно-депрессивный спектр расстройств чаще представлен в группе больных, получавших антипсихотическую терапию.

Динамика медианы суммарных показателей некогнитивных психических расстройств по шкале NPI в изучаемых терапевтических группах больных БА

Группы больных	Медиана суммарного показателя Me [Q ₁ ; Q ₃]				
	0 день	1 месяц	p	6 месяцев	p
Ривастигмин	26,0 [13,0; 37,5]	6,5 [4,0; 9,0]	0,000089	1,0 [1,0; 3,0]	0,000089
Галантамин	28,5 [20,0; 39,0]	8,0 [6,0; 14,0]	0,000012	3,5 [2,0; 8,0]	0,000008
Ипидакрин	15,0 [12,0; 29,0]	8,0 [3,0; 17,0]	0,000144	5,0 [2,0; 6,0]	0,000086
Атипсихотическая терапия	25,0 [16,5; 33,0]	13,5 [8,5; 18,5]	0,000155	14,0 [11,0; 21,5]	0,004550

В процессе терапии во всех группах отмечается значимая положительная динамика психотических и поведенческих симптомов по шкале NPI (табл. 36), причем значимая редукция ППСД отмечается уже после 1-го месяца терапии.



+ - различия значимы между 1й и 4й группами ($p=0,001593$);

* - различия значимы между 2й и 4й группами ($p=0,000634$);

** - различия значимы между 2й и 3й группами ($p=0,012466$);

различия между 1й и 2й ($p=0,636967$) и 1й и 3й ($p=0,028313$) группами незначимы

Рисунок 27. Редукция некогнитивных психических расстройств по шкале NPI (разность медианы суммарных показателей) в исследуемых группах

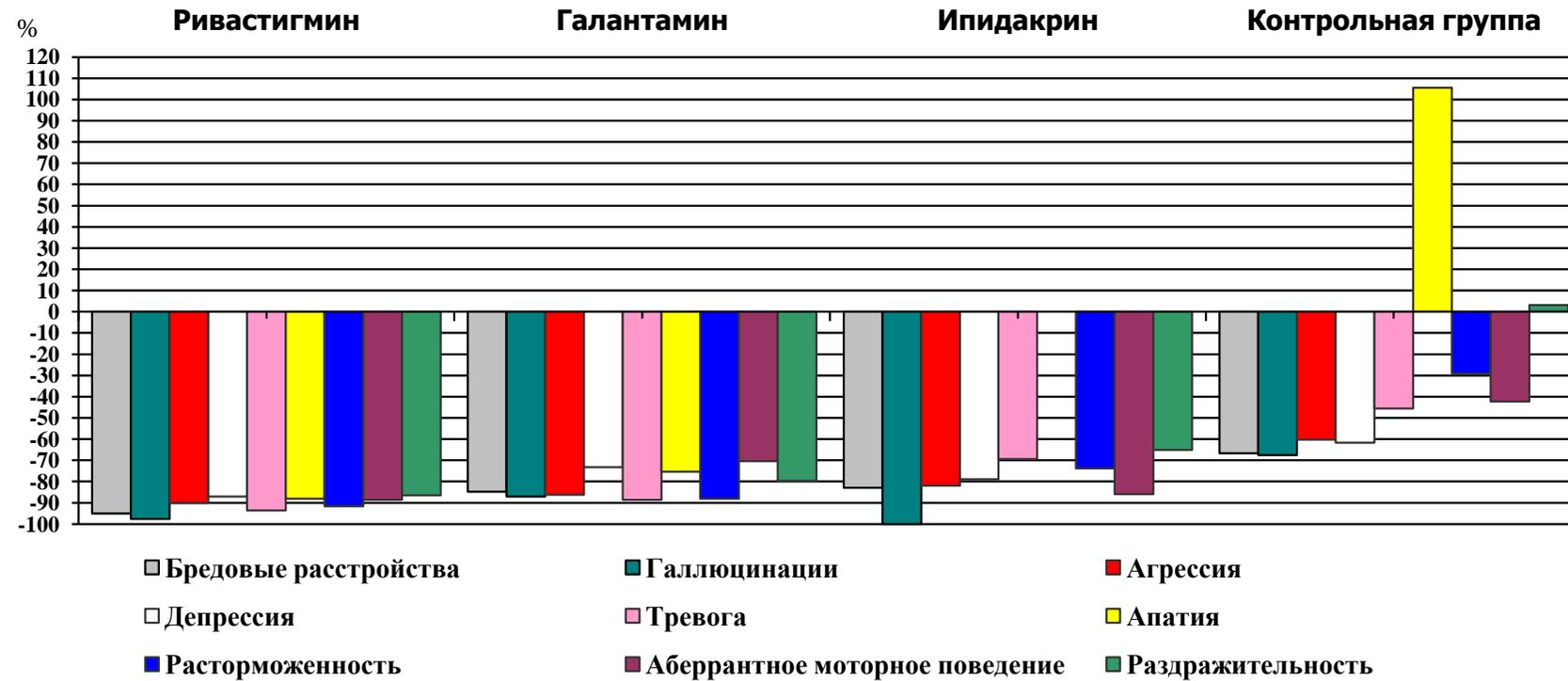
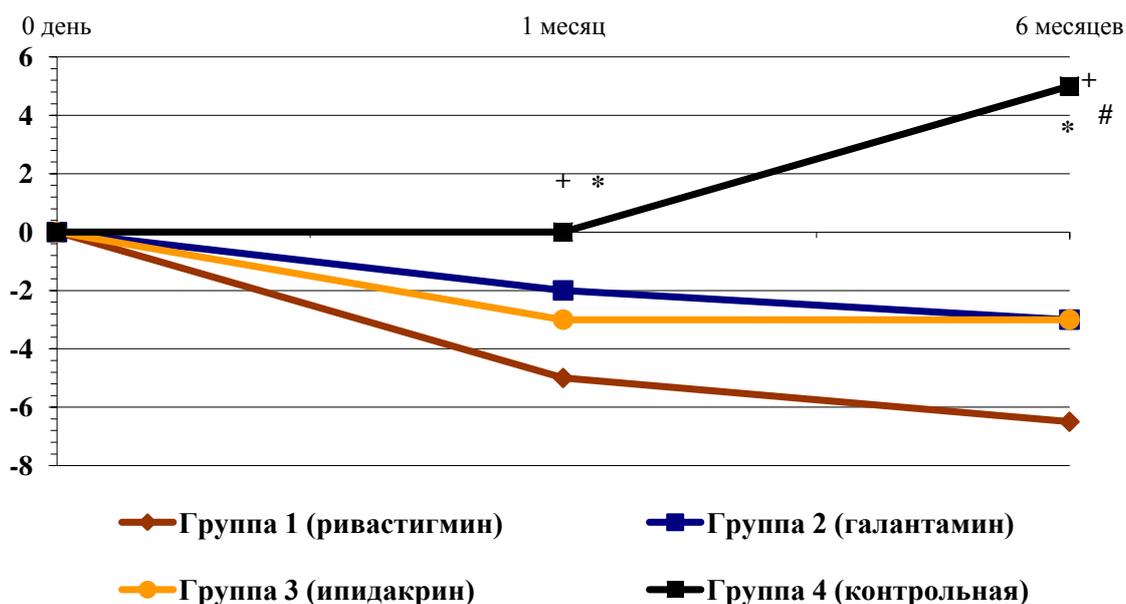


Рисунок 28. Редукция некогнитивных психических расстройств по шкале NPI (в % по сравнению с исходной оценкой) в исследуемых группах

Анализ отдельных групп симптомов, оценивавшихся по шкале NPI, показал, что в группе больных, лечившихся ривастигнином, была наибольшая редукция как психотических симптомов, так и поведенческих нарушений, которая колебалась в диапазоне от 86 до 97% (рис. 28). В группе пациентов, получавших терапию галантамином редукция ППСД была немного ниже от 71 до 89%. У пациентов, лечившихся ипидакрином положительная динамика в отношении большинства ППСД колебалась от 65 до 86%, исключение составили только апатические расстройства на которые терапия ипидакрином никакого влияния не оказала и галлюцинации, которые редуцировались на 100%, но это по-видимому связано с малым числом галлюцинаторных расстройств в данной группе (2 чел.).

В группе пациентов, получавшей антипсихотическую терапию и не получавших терапию ингибиторами АХЭ, редукция ППСД была наименьшей, так психотические и депрессивные симптомы и агрессивное поведение редуцировалось в пределах от 61 до 67%, другие некогнитивные психические расстройства такие как тревога, аберрантное моторное поведение, расторможенность редуцировались менее чем на 50%, не было отмечено положительной динамики в отношении раздражительности, а выраженность симптомов апатии на момент окончания исследования заметно возросла (на 105%) по сравнению с оценкой к началу терапии, что свидетельствует о негативном влиянии на холинергическую систему антипсихотической терапии и когнитивные функции у данной группы больных (рис. 28).

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 1 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.



* - различия значимы между 1й и 4й группами (1 мес. $p=0,00018$; 6 мес. $p=0,000005$)
 + - различия значимы между 2й и 4й группами (1 мес. $p=0,00153$; 6 мес. $p=0,000001$)
 # - различия между 3й и 4й группами незначимы (6 мес. $p=0,000001$)
 значимых различий между 1й, 2й и 3й группами не выявлено

Рисунок 29. Динамика выраженности когнитивных нарушений по шкале ADAS-cog (разность суммарных показателей финальной и начальной оценки) в исследуемых группах

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 нарушения когнитивного функционирования значительно уменьшались (рис.29). 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, у части из них не были достигнуты более высокие максимально переносимые терапевтические дозы (т.е. 9 и 12 мг/сут.), которые могли бы дать более высокий эффект в отношении когнитивных функций.

Таблица 37.

Динамика медианы суммарных показателей стрессовой нагрузки по шкале NPI в изучаемых терапевтических группах больных БА

Группы больных	Медиана суммарного показателя Me [Q ₁ ; Q ₃]				
	0 день	1 месяц	p	6 месяцев	p
Ривастигмин	11,0 [7,0; 16,5]	4,5 [3,0; 7,5]	0,000132	1,0 [1,0; 3,0]	0,000089
Галантамин	13,0 [10,0; 18,0]	4,0 [2,0; 6,0]	0,000002	1,0 [0; 2,0]	0,000001
Ипидакрин	8,0 [6,0; 13,0]	5,0 [3,0; 9,0]	0,000130	4,0 [2,0; 6,0]	0,000103
Атипсихотическая терапия	11,0 [7,0; 13,0]	7,5 [6,0; 9,5]	0,000293	8,0 [5,0; 10,0]	0,007190

Поскольку уход за больными, страдающими деменцией, сопровождается большой стрессовой нагрузкой на лиц, непосредственно ухаживающих за ними, важно было оценить, может ли применение применяемая нами терапия у больных БА облегчить эту нагрузку, связанную с уходом за пациентом.

Анализ динамики показателей шкалы NPI, оценивающих стрессовую нагрузку на лиц, ухаживающих за пациентами, показал, что применяемая как комбинированная, так и атипсихотическая терапия способствовали значимому её снижению (таб.37, рис.30).

Уже к первому месяцу терапии отмечено заметное снижение стрессовой нагрузки на лиц, ухаживающих за пациентами, так в группах больных получавших ривастигмин и галантамин нагрузка снизилась на 60-70%, а в группе больных, получавших ипидакрин и атипсихотическую терапию, этот показатель был в районе 30-40% (рис.30). К моменту окончания терапевтического курса снижение стрессовой нагрузки произошло еще более значительно, так в группах ривастигмина и галантамина она снизилась на 90,0%, в группе ипидакрин на 50,0% по сравнению с исходным уровнем. В

контрольной группе, которая получала только антипсихотическую терапию, редукция стрессовой нагрузки на ухаживающее лицо была заметно ниже и составила примерно 30,0%.

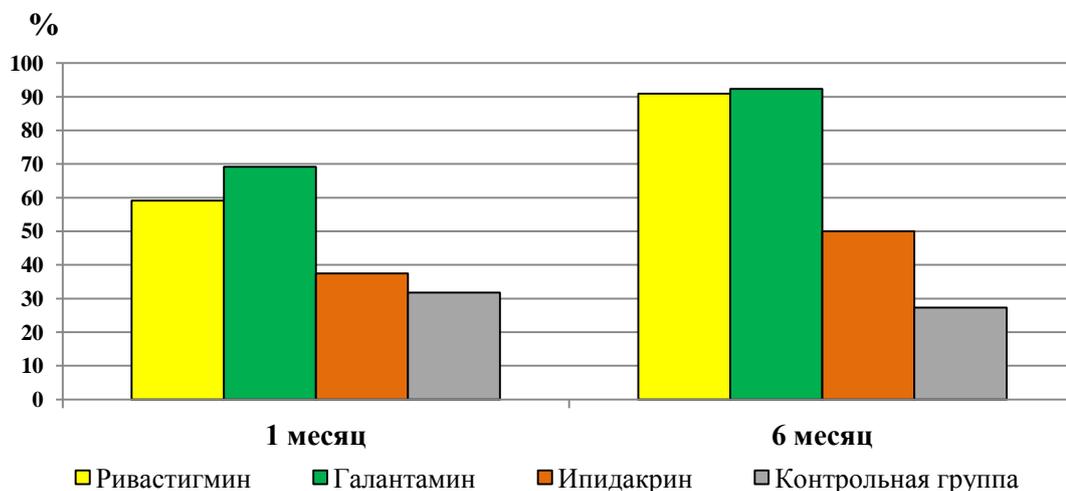


Рисунок 30. Редукция стрессовой нагрузки на лиц, ухаживающих за пациентом (в %) в изучаемых терапевтических группах больных БА

В проведенном нами исследовании было показано, что применение у больных БА заместительной терапии позитивно влияет на 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 АХЭ, редукция психотической и поведенческой симптоматики составила от 70 до 90%, тогда как у пациентов не принимавших подобную терапию, она была в пределах 50-70%

Результаты нашего исследования хорошо согласуются с данными других исследований ингибиторов АХЭ, донепезила и ривастигмина у пациентов с БА, у которых отмечалось значимое или численное улучшение поведенческих симптомов. 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. Также следует отметить, что базовые оценки шкалы NPI в этих исследованиях были высокие от 15 до 24 баллов, то есть тяжесть поведенческих и психопатологических расстройств была выраженной.

В открытом исследовании 86 пациентов с БА, M.S. Mega и соавт. [247] оценили профиль поведенческих симптомов для двух групп пациентов, респондеров и нереспондеров. Пациенты, которые ответили на терапию донепезилом, имели более выраженные бредовые симптомы, агитацию, депрессию, беспокойство, апатию и раздражительность. Исследователи 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, группы пациентов, получавших ривастигмин и галантамин, имели изначально более выраженные поведенческие и психотические расстройства, оцениваемые по шкале NPI, по сравнению с группой получавшей ипидакрин (медиана суммарной оценки соответственно была 26, 28,5 и 15 баллов), и эффекты от терапии ривстигмином и галантамина были более значимы в отношении различных некогнитивных психических симптомов.

В 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании, у пациентов с БА, получавших ривастигмин в дозах от 6 до 12 мг/сут., отмечалось достоверное уменьшение депрессивных расстройств по сравнению с плацебо [308]. А в последующем двухлетнем открытом исследовании было установлено, что психопатологические расстройства продолжали редуцироваться на протяжении последующего года терапии. Было отмечено значимое улучшение, по сравнению с началом терапии, настроения (к 52 и 104 неделям лечения) и достоверное уменьшение галлюцинаций (к 52 неделе терапии).

В ряде исследований было показано, что терапия ингибиторами АХЭ положительно влияет на симптомы апатии [103,149,151]. Так, в исследовании S.Gauthier и соавт. [149] было изучено влияния терапии ривастигмином на расстройства внимания, апатию, тревогу и агитацию у пациентов с болезнью

легкой и умеренной БА. Всего 2119 пациентов были включены в исследование. В начале исследования 85,4% пациентов БА имели симптомы тревоги, 78,5% – апатию и у 70,1% выявлялась ажитация. Через 6 месяцев у 62,3% обследованных пациентов редуцировались симптомы тревоги, у 62,6% улучшились проявления апатии, а 56,0% ажитации. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, где также при применении ингибиторов АХЭ второго поколения (ривастигмина и галантамина) отмечалась значительная редукция симптомов апатии, тревоги и ажитации/агрессии.

В еще более позднем многоцентровом исследовании апатия была оценена у 4460 пациентов БА, получавших ривастигмин в дозах 6-9-12 мг/сут на протяжении 48 недель [151]. Авторы пришли к выводу, что при терапии ривстигмином процент пациентов, испытывающих улучшение по отдельным симптомам, был выше, чем процент больных с ухудшением. Оценки апатии в пропорции улучшение/ухудшение было следующей 42,8% против 7,2% на 24 недели терапии и 44,1% против 9,2% через 48 недель.

Объединенный анализ трех исследований галантамина, проведенный N. Hermann и соавт. [169], 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 мишенями определенной группы некогнитивных психических симптомов обусловленных холинергическим дефицитом.

В процессе длительной (6 мес.) терапии больных БА с некогнитивными психическими расстройствами происходит значимая редукция поведенческих и психопатологических симптомов во всех терапевтических группах, уже к 1 месяцу терапии, однако в группах, где использовались ингибиторы АХЭ на фоне комбинированной терапии происходит дальнейшее снижение выраженности этих симптомов, чего не наблюдается при применении монотерапии только антипсихотическими препаратами.

Наибольшая редукция отдельных поведенческих и психотических симптомов по шкале NPI (от 65 до 100%) наблюдалась при сочетании антипсихотической терапии с ингибиторами АХЭ. При терапии только антипсихотиками редукция некогнитивных психических расстройств была менее выраженной (от 30 до 70%), при этом отмечалось значительное усиление симптомов апатии (более 100%), что свидетельствовало о нарастании когнитивной недостаточности.

Применение комбинированной терапии значимо улучшало когнитивное функционирование больных БА по сравнению с применением только антипсихотиков, которое, напротив, негативно влияло на когнитивные функции и приводило к утяжелению состояния пациентов.

В процессе комбинированной терапии улучшение общего состояния больных БА сопровождается выраженным снижением стрессовой нагрузки на лиц, осуществляющих уход за этими пациентами (шкала NPI), особенно в группах больных, получавших ривастигмин и галантамин (на 90,0%) тогда как в контрольной группе снижение стрессовой нагрузки оказалось в 3 раза менее выраженным.

Таким образом, присоединение ингибиторов АХЭ к стандартной методике лечения больных БА с психотическими расстройствами с помощью антипсихотической терапии оказывает более благоприятное влияние на динамику поведенческих и психотических симптомов деменции, которые являются наиболее частыми причинами госпитализации. 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 приводит тем самым к прогрессированию деменции, а также в меньшей степени (по сравнению с сочетанной терапией) редуцирует у этих больных поведенческие и психотические симптомы.

5.3. Влияние глутаматергической терапии на некогнитивные психические расстройства у пациентов с болезнью Альцгеймера.

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). Лекарства, традиционно используемые для лечения когнитивных нарушений при БА, в последние годы активно исследуются на предмет эффективности при терапии некогнитивных психических расстройств. Одним из таких препаратов может быть мемантин, который одобрен для лечения больных БА на стадии умеренной и тяжелой деменции, а пациенты на этих стадиях деменции испытывают значительные поведенческие проблемы. 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.

В своей работе, посвященной влиянию глутамата на нейротрансмиттерную передачу P.T.Francis [146] 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 коррелируют с возникновением поведенческих расстройств у больных БА, таких как возбуждения, агрессии [331]. Согласно первой гипотезе 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

коррелируют с возбуждением, агрессией по шкале NPI у больных БА. По второй гипотезе, мемантин уменьшает симптомы возбуждения, агрессии за счет снижения образования нейрофибриллярных клубочков в пирамидальных нейронах посредством воздействия на фосфорилирование тау- белка.

Оценка влияния **глутаматергической терапии** на некогнитивные психические расстройства при деменции изучена в открытом сравнительном исследовании 55 амбулаторных пациентов с умеренно-тяжелой и тяжелой БА. 1-я группа – 30 человек лечилась мемантином, 2-я группа – 25 человек не получала никакой патогенетической терапии. Характеристика групп представлена в главе 2.

Клиническое исследование начиналось с периода скрининга продолжительностью в 1 месяц. По окончании этого периода больные 1-ой группы получали по 5 мг мемантина 1 раз в сутки утром в течение 7 дней. В последующем каждые 7 дней доза мемантина у этих пациентов повышалась на 5 мг/сут. до достижения терапевтической дозы 20 мг/сут. (по 10 мг 2 раза в сутки). Курс лечения продолжался 26 недель. Больные 2-ой группы в течение того же периода не получали терапии мемантином и лечились только психотропными средствами. 8 больных этой группы получали пирлиндол в дозе от 100 до 150 мг/сут., 4 – циталопрам (20 мг/сут.), 4 – тиоридазин в дозе от 10 до 30, 4 – тиаприд (от 100 до 300 мг/сут), 2 пациента лечились рисперидоном (1мг/сут) и еще 1 пациент принимал кветиапин (50 мг/сут). Кроме того, 2 пациента лечились карбамазепином по 600 мг/сут.

У 5 больных 1-ой группы терапия мемантином также проводилась на фоне приема антипсихотиков (кветиапин в дозах 50-100 мг/сутки – 3 чел. и тиоридазин в дозах 30-75 мг/сутки – 2 чел.).

В соответствии с общим клиническим впечатлением (шкала CGI) к окончанию 26 недели терапии мемантином (группа 1) положительный эффект терапии отмечался в 63,4% случаев, умеренно выраженное улучшение было у 16,7% больных, минимальное улучшение у 46,7%. У 26,6% пациентов

изменений состояния не наблюдалось, а у 10,0% больных состояние минимально ухудшилось (рис 31).

На момент окончания исследования во 2 группе больных, не получавших патогенетической терапии, минимальное улучшение в состоянии отмечалось только у 16,0% пациентов, у 32,0% состояние не изменилось, а 52,0% пациентов обнаружили ухудшение в состоянии, причем у 40,0% это ухудшение было минимальным, а у 12,0% – умеренным (рис 31).

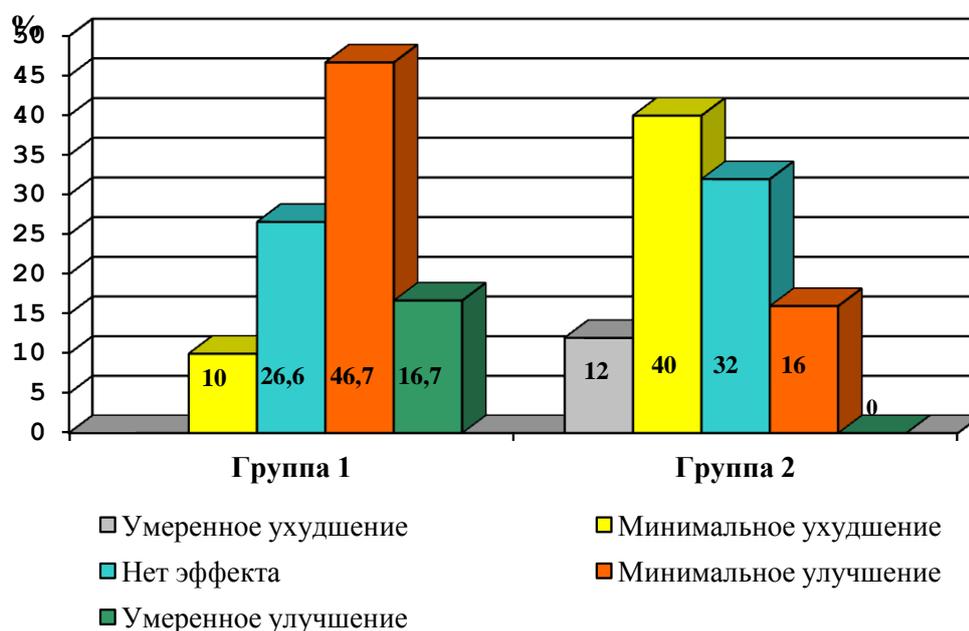


Рисунок 31. Эффективность терапии (%) в исследуемых группах больных по общему клиническому впечатлению (шкала CGI-I)

До начала терапии частота психотических нарушений, оцениваемые по шкале NPI, в 1-й группе больных, леченных мемантином, распределялись следующим образом: бредовые расстройства выявлялись у 13,3% больных, галлюцинации – у 10,0%. Из поведенческих нарушений наиболее часто присутствовали апатия – у 66,7%, аберрантное моторное поведение – 63,3% агрессия и раздражительность – по 46,7%, а расторможенность отмечалась у 20,0% (рис. 31). Депрессивные расстройства и тревога выявлялись примерно у

трети больных (соответственно 36,7 и 33,3%). Нарушение сна проявились у 16,7%, а нарушения пищевого поведения у – 13,3% пациентов.

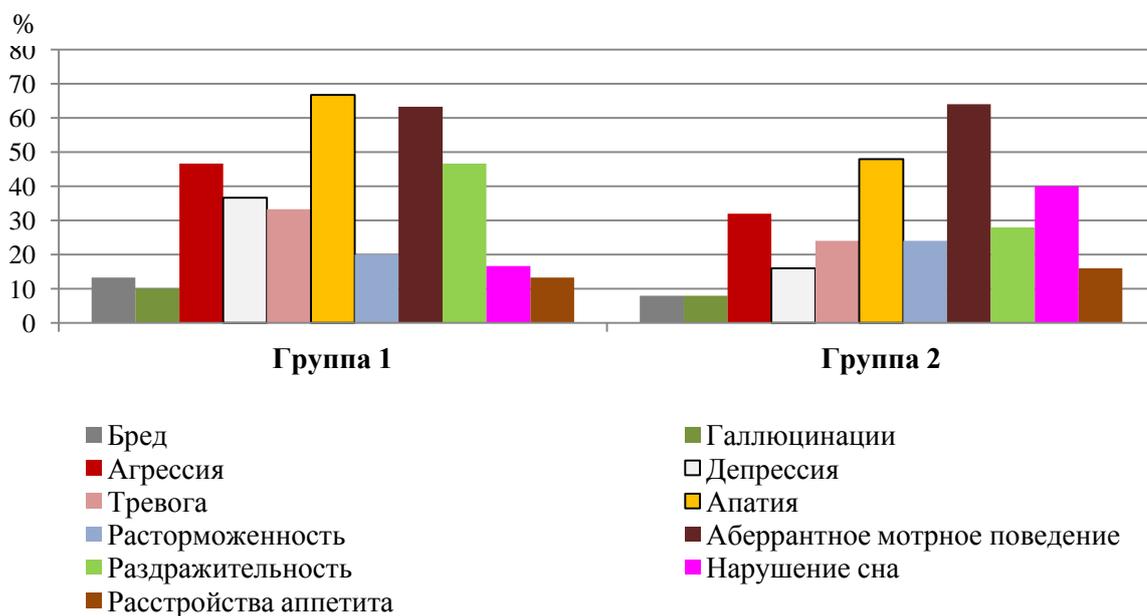


Рисунок 32. Частота некогнитивных психических расстройств (в %) у больных БА до начала терапии (шкала NPI)

Во 2-й группе больных, не получавших патогенетической терапии, частота ППСД, оцененных по шкале NPI, была ниже, по сравнению с 1-й группой, за исключением абберрантного моторного поведения – 64,0% и нарушений сна 40,0% (рис. 32). Частота остальных поведенческих нарушений была следующей: апатия выявлялась у 48,0%, агрессия у 32,0%, раздражительность у 28,0%, расторможенность у 24,0% и нарушения пищевого поведения у 16,0% пациентов. Бредовые и галлюцинаторные симптомы присутствовали у 8,0% больных, а тревога и депрессии отмечались соответственно у 24,0 и 16,0% больных.

К моменту завершения исследования (26 недель) значимая редукция ППСД, по сравнению с оценкой до начала исследования, наблюдалась как в 1-й ($p=0,0008$), так и во 2-й ($p=0,0366$) группах больных (рис.32).

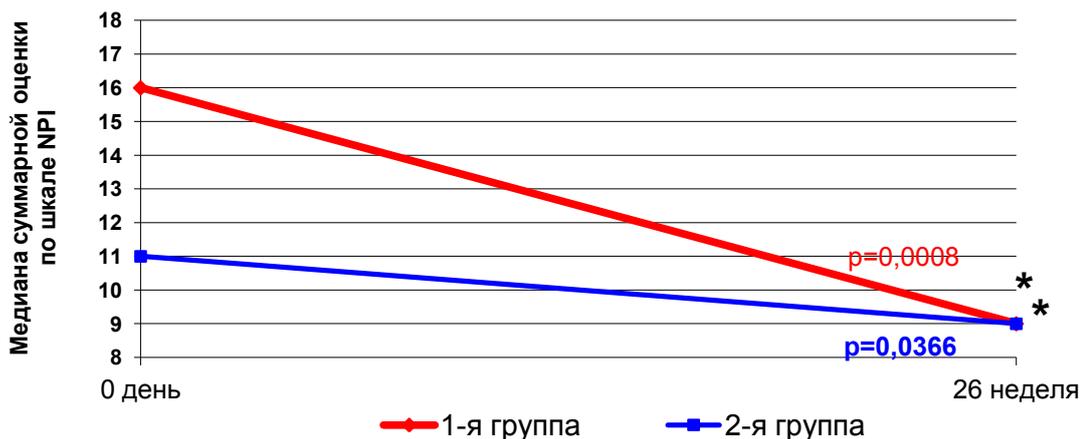


Рисунок 33. Редукция некогнитивных психических расстройств в 1-й и 2-й группах больных в процессе исследования

На фоне терапии мемантином к окончанию исследования у пациентов 1-ой группы отмечалась редукция большинства некогнитивных психических расстройств. У пациентов 1-ой группы было установлено значимое уменьшение таких симптомов как агрессия, раздражительность, апатия, аберрантное моторное поведение, а так же тревога и депрессия (таб. 38, рис.33).

Хотя определенная редукция некогнитивных психических расстройств отмечалась и во 2-ой группе больных, но по большинству симптомов положительная терапевтическая динамика отличалась меньшей выраженностью по сравнению с 1-ой группой (рис.34). К окончанию исследования ни по одному из оцениваемых поведенческих нарушений у больных 2-й группы не было установлено значимых различий по сравнению с исходной оценкой, тогда как у больных 1-ой группы значимый терапевтический эффект был отмечен по 6 из 11 оценивавшихся поведенческих показателей, и только в отношении 2-х симптомов (расторможенность и нарушение пищевого поведения) не произошло никаких изменений. Более того во 2-й группе не отмечалось ни какой динамики по таким расстройствам как апатия, расторможенность, расстройства пищевого поведения и галлюцинации, а в отношении бредовых симптомов произошло даже их усиление.

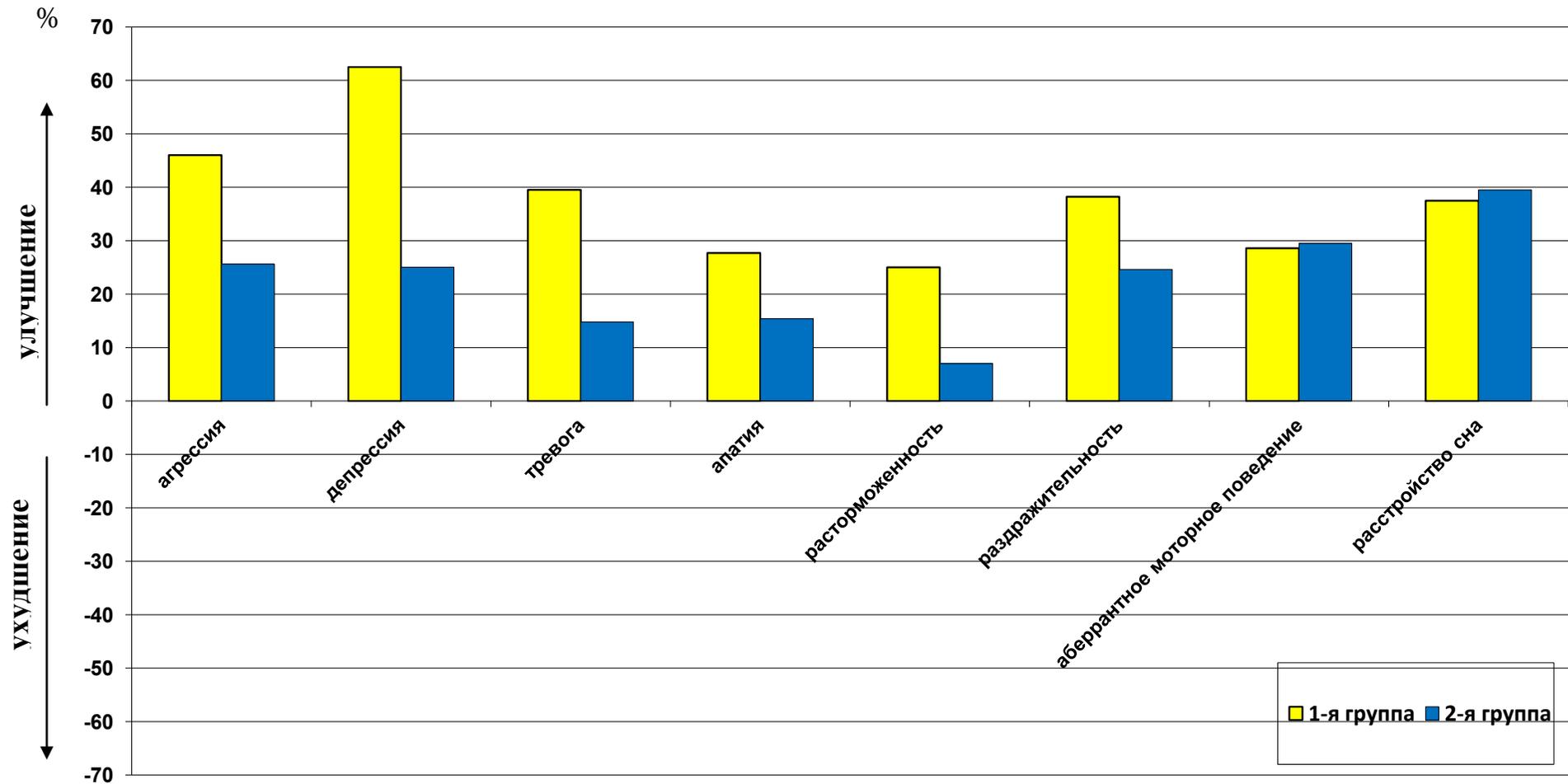


Рисунок 34. Редукция выраженности некогнитивных психических расстройств по шкале NPI к окончанию исследования (в % по сравнению с исходным уровнем)

Выраженность некогнитивных психических симптомов по шкале NPI

Симптомы	1-я группа		2-я группа	
	0 день Me [Q ₁ ;Q ₃]	26 неделя Me [Q ₁ ;Q ₃]	0 день Me [Q ₁ ;Q ₃]	26 неделя Me [Q ₁ ;Q ₃]
Бредовые симптомы	3,5 [2,5; 5]	1,5 [1; 2]	3,0 [2; 4]	4,0 [4; 6]
Галлюцинации	6,0 [2; 8]	4,0 [0; 4]	6,0 [6; 6]	6,0 [6; 6]
Ажитация/агрессия	4,0 [2; 6]	1,0 [0; 4]*	6,0 [5; 6]	4,0 [1; 6]
Депрессия/дисфория	4,0 [4; 6]	1,0 [1; 2]*	3,0 [2; 6,5]	2,0 [2; 5,5]
Тревога	4,0 [2; 6]	2,0 [1; 4]*	6,0 [2; 6]	5,0 [4; 6]
Апатия/индифферентность	5,0 [4; 8]	4,0 [2; 6]*	4,0 [4; 8]	4,0 [2; 8]
Расторможенность	4,0 [4; 4]	4,0 [2;4]	4,0 [4; 4]	4,0 [4; 4]
Раздражительность/ неустойчивость настроения	8,0 [6; 12]	6,0 [4; 8]*	6,0 [4; 6]	5,0 [4; 6]
Аберрантное моторное поведение	8,0 [4; 9]	4,0 [2; 6]*	6,0 [4; 7,5]	5,0 [4; 6]
Сон и нарушение поведения в ночное время	4,0 [2; 4]	2,0 [2; 2]	4,0 [2; 6]	3,0 [1; 4]
Аппетит и расстройства пищевого поведения	4,0 [4; 8]	4,0 [2; 8]	8,0 [8; 8]	8,0 [8; 8]

Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии * - P<0,05

Анализ динамики показателей соответствующих пунктов шкалы NPI подтвердил, что применение мемантина способствует снижению стрессовой нагрузки на лицо, ухаживающее за пациентами. Уже к 12 неделе терапии в 1-ой группе стрессовая нагрузка снизилась на 15,4%, а во 2-ой группе уменьшилась только на 4,8%. К окончанию терапевтического курса стрессовая нагрузка на ухаживающих за больными лиц снизилась в 1-ой группе на 26,8%, а во второй – лишь на 8,0%, по сравнению с исходным уровнем.

Помимо положительного влияния на некогнитивные психические расстройства терапия мемантином положительно влияла и на когнитивные

функции, и на повседневную активность больных БА. Так, к окончанию исследования у больных 1-ой группы отмечалось значимое улучшение состояния когнитивных функций (по шкале MMSE) по сравнению с исходным уровнем, тогда как у пациентов 2-ой группы когнитивные функции ухудшились (таб.39). При этом значимый клинический эффект мемантина (1-ая группа) был установлен уже через 8 недель лечения, тогда как у пациентов 2-ой группы за тот же период наблюдения уже отмечалось значимое ухудшение когнитивного функционирования.

Таблица 39.

Динамика состояния когнитивных функций (медиана групповой оценки по шкале MMSE) у больных, леченных мемантином (1-ая группа) и не получавших патогенетической терапии (2-ая группа)

	Периоды обследования				
	0 день	4 неделя	8 неделя	12 неделя	26 неделя
Группа 1 Me [Q ₁ ;Q ₃]	8,0 [6;10]	8,0 [6;11] P=0,176297	9,5 [6;12] P=0,001397	9,5 [7;13] P=0,000428	9,0 [7;13] P=0,006389
Группа 2 Me [Q ₁ ;Q ₃]	8,0 [5; 9]	8,0 [5; 9]	7,0 [5; 9] P=0,036659	6,0 [4; 8] P=0,000935	5,0 [4; 8] P=0,000140

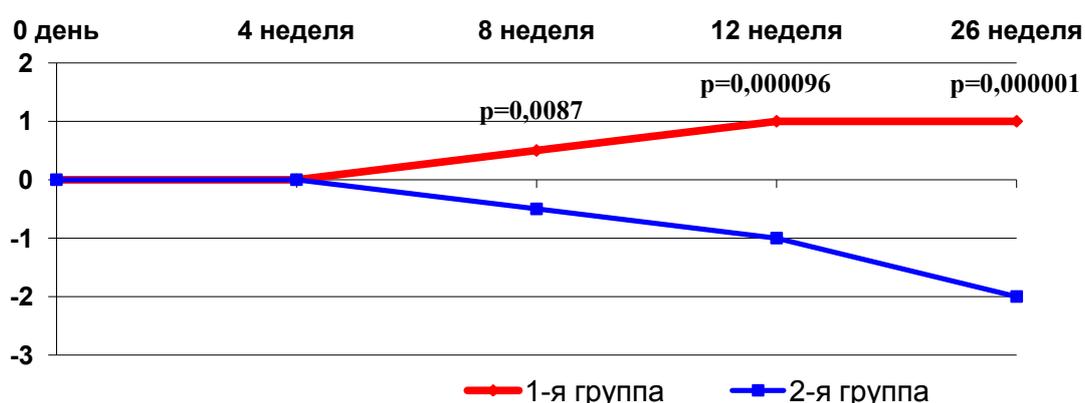


Рисунок 38.

Динамика разницы медианы групповых показателей по шкале MMSE у больных БА в 1-ой и 2-ой группах

Сравнение медианы разницы групповых показателей шкалы MMSE, также выявило значимые различия между 2-мя группами больных БА в динамике состояния когнитивных функций (рис. 38). Так, значимые различия между 1-й и 2-й группами в изменении когнитивного функционирования выявляются с 8 недели терапии, и в дальнейшем эти различия только усиливаются.

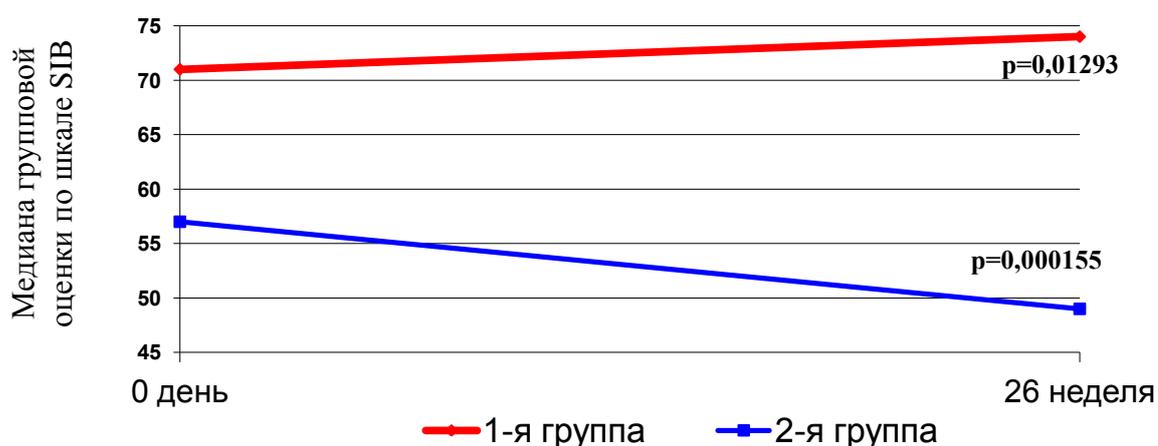


Рисунок 39.

Динамика состояния когнитивных функций (медиана групповой оценки) по шкале SIB в 1-ой и 2-ой группах больных

Состояние когнитивных функций у пациентов БА в обеих группах также оценивалось с помощью шкалы SIB, специально предназначенной для оценки больных с тяжелой деменцией. На момент окончания исследования статистически значимое улучшение когнитивных функций по шкале SIB было установлено только у больных, лечившихся мемантином. Во 2-ой группе за тот же период отмечено значимое нарастание когнитивного дефицита (рис.39).

К окончанию исследования у больных 1-ой группы также статистически значимо улучшились показатели, характеризующие нарушения навыков гигиенического и физического самообслуживания, которые оценивались по шкале PSMS (таб.40). У больных 2-ой группы за тот же период ряд показателей

этой шкалы, так же как и суммарный показатель, напротив, достоверно ухудшились по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 40.

Сравнительная динамика средних групповых показателей ($M \pm SD$) нарушения физического самообслуживания (по шкале PSMS)

Нарушения физического самообслуживания:	1-я группа		2-я группа	
	0 день	26 неделя	0 день	26 неделя
1. в пользовании туалетом	2,0 [1; 2]	1,5 [1; 2]	2,0 [2; 3]	3,0 [3; 4]*
2. в приеме пищи	2,5 [2; 3]	2,0 [1; 3]*	3,0 [2; 4]	4,0 [3; 4]*
3. в надевании одежды	3,0 [2; 4]	2,0 [1; 3]*	3,0 [2; 4]	4,0 [3; 4]*
4. в уходе за собой	3,0 [3; 4]	2,5 [2; 3]*	3,0 [3; 4]	3,0 [3; 3]
5. в физическом передвижении	3,0 [2; 3]	3,0 [2; 3]	3,0 [2; 3]	4,0 [3; 4]*
6. в умывании, пользовании душем (ванной)	3,0 [3; 4]	2,5 [2; 3]*	3,0 [2; 4]	3,0 [1; 7]
Суммарная оценка	17,0 [14; 18]	15,0 [11; 17]*	18,0 [13; 22]	21,0 [17; 22]*

Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии * - $P < 0,05$

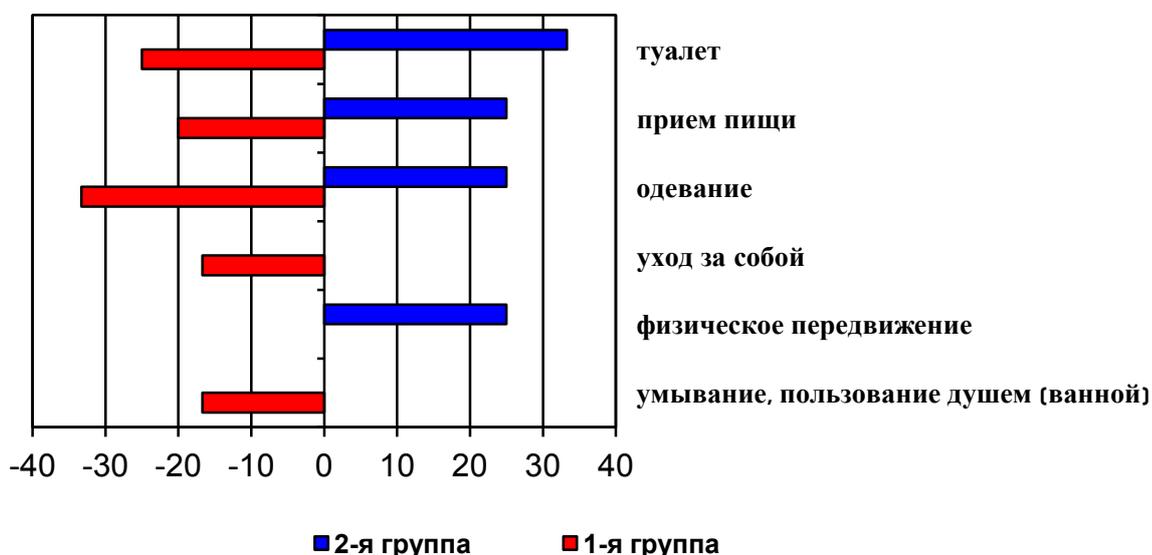


Рисунок 40. Сравнительная динамика нарушений гигиенических навыков и физического самообслуживания по шкале PSMS к окончанию исследования (в % по сравнению с исходным уровнем)

В группе больных, принимавших мемантин, произошло значимое улучшение в приеме пищи и надевания одежды, ухода за собой, а также умывании и пользовании душем. У пациентов 2-ой группы в течение периода наблюдения значимо ухудшились такие навыки самообслуживания, как пользование туалетом, прием пищи, надевание одежды и возможности физического передвижения (таб.40, рис.40).

Серьезных нежелательных явлений в период курсовой терапии мемантином не наблюдалось. Все больные закончили запланированный курс лечения. У 1 больной через месяц после начала терапии появились и далее периодически повторялись вегето-сосудистые кризы, которые сопровождались повышенной потливостью. Еще у 1 пациентки через месяц после начала лечения мемантином усилились зрительные галлюцинации, появились элементы агрессивности в поведении. Состояние этой больной улучшилось после дополнительного назначения кветиапина в минимальной суточной дозе – 25 мг. Отрицательной динамики лабораторных данных и ЭКГ-показателей у больных 1-ой группы за период терапии не обнаружено.

У пациентов 2-ой группы на фоне приема нейролептических препаратов отмечалась вялость и сонливость в дневное время (4 больных) и выраженные вегетативные нарушения (3 больных).

Полученные результаты сравнительного клинического исследования свидетельствуют о значимой клинической эффективности и безопасности применения препарата мемантин для лечения БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции и в значительной мере совпадают с приведенными ранее данными зарубежных исследователей [311]. Полученные нами данные, подтверждают и результаты исследования, выполненного S.Gauthier и соавт. [150], на базе которого было показано, что мемантин оказывает благоприятный эффект на поведенческие нарушения у больных с БА на стадии тяжелой деменции, причем наиболее выраженный эффект был отмечен в отношении возбуждения/агрессии и раздражительности. Влияние мемантина на возбуждение/агрессию наблюдались либо в виде уменьшения симптомов по

сравнению с началом лечения, либо в виде задержки в появлении этих симптомов у пациентов, не имевших таковых до начала терапии.

Полугодовой курс терапии мемантином в дозе 20 мг/сут у больных БА с умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией сопровождается значимым снижением выраженности ряда поведенческих симптомов по шкале NPI таких, как агитации/агрессия, раздражительность, апатия и нарушения моторного поведения, а также значимым снижением тяжести депрессивных симптомов и тревоги. Наблюдавшаяся в группе больных БА, не получавших патогенетической терапии, редукция поведенческих нарушений (по-видимому, обусловленная психотропной терапией) ни по одному из оценивавшихся параметров не достигала уровня статистической значимости.

В процессе терапии мемантином улучшение общего состояния больных БА сопровождается снижением стрессовой нагрузки (на 26,8%) на лиц, осуществляющих уход за этими пациентами (шкала NPI), тогда как в контрольной группе снижение стрессовой нагрузки оказалось в 3 раза менее выраженным.

Длительная (6 мес.) терапия мемантином позволяет не только сохранить когнитивное функционирование больных БА с умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией на уровне, предшествующем началу лечения, но даже вопреки закономерностям естественного течения заболевания дает возможность значимо уменьшить проявления когнитивного дефицита (оценка по шкалам MMSE, SIB). За тот же период времени у больных контрольной группы установлено статистически значимое нарастание когнитивного дефицита по сравнению с исходным уровнем, причем эта тенденция выявилась уже к 8 неделе наблюдения.

Терапия мемантином позволяет длительно поддерживать возможности физического самообслуживания этих больных (шкала PSMS) и даже их улучшить по ряду показателей. Этот результат представляется особенно важным, поскольку у пациентов контрольной группы за тот же период

наблюдался значимый прогрессирующий распад повседневных навыков самообслуживания.

5.4. Особенности терапии состояний спутанности у пациентов при болезни Альцгеймера

Лечение состояния спутанности у пациентов с БА должно быть направлено как на раннюю диагностику соматических заболеваний или экзогенных вредностей, лежащих в ее основе, так и на специфические симптомы спутанности. Они столь же многообразно-индивидуальны по своему характеру, сколь многообразен и спектр заболеваний и их сочетаний, которые могут вызвать состояние спутанности у старого человека. Диагностику и лечение приходилось проводить одновременно, поэтому важно было регулярно оценивать динамику состояния пациента. Наличие у больного деменцией спутанности обязывает врача быть очень осторожным при выборе препаратов, и по мере возможности избегать те из них, которые обладают антихолинергическими эффектами.

Лечение самого синдрома спутанности проводилось строго дифференцированно. Если явления спутанности носили abortивный характер или быстро регрессировали после устранения вызвавшего их экзогенного или психогенного фактора, то мы считали нецелесообразным использование психотропных средств, поскольку возможные нежелательные эффекты последних могли только утяжелить состояние больного.

Проблема лечения состояний спутанности у больных деменцией представляет еще большие трудности, нежели лечение спутанности у пожилых людей без признаков деменции.

Л.С. Круглов и соавт. [25], показали, что использование психотропных средств при состояниях острой спутанности у пожилых людей, как правило, неизбежно, причем терапия тиапридом эффективна и более безопасна, чем лечение галоперидолом.

Е. Lonergan и соав. [224] изучили в мета-аналитическом исследовании эффективность и частоту побочных эффектов галоперидола с атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, кветиапин) при лечении делирия у пожилых. Редукция симптомов делирия существенно не различалась при применении низкой дозы галоперидола (<3,0. мг в день) по сравнению с атипичными антипсихотиками. При использовании низких доз галоперидола не отмечалось достоверных различий по частоте побочных эффектов, по сравнению с атипичными антипсихотиками. Применение высоких доз галоперидола (> 4,5 мг в день) коррелировало с увеличением частоты экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению с атипичными антипсихотиками. Исследователи обобщили результаты опубликованных ранее исследований для оценки эффективности и потенциальных преимуществ атипичных антипсихотиков для лечения делирия у пожилых людей [Ozbolt L.B., 2008;]. Они обнаружили, что рисперидон был наиболее изученным атипичным антипсихотиком и примерно в 80% – 85% случаев эффективным в лечении поведенческих расстройств при делирии в дозах от 0,5 до 4 мг в сутки. По оценке тех же авторов оланзапин был эффективен примерно в 70%-76% случаев при лечении делирия в дозах от 2,5 до 11,6 мг в день. Другие атипичные антипсихотики изучались относительно мало. Исследования с использованием кветиапина показали его высокий потенциал в отношении поведенческих расстройств при делирии у лиц пожилого возраста. В целом по сравнению с галоперидолом, частота нежелательных эффектов оказалась гораздо ниже при использовании атипичных нейролептиков. Согласно рекомендациям Американской психиатрической ассоциации, из-за риска цереброваскулярных и сердечно-сосудистых побочных эффектов, при использовании атипичных антипсихотиков у пациентов с делирием следует постоянно осуществлять контроль за их жизненно важными функциями, чтобы свести к минимуму неблагоприятные исходы [85].

Решение о применении психофармакологических препаратов в нашем исследовании определялось наличием выраженной психотической

симптоматики или серьезных нарушений поведения (возбуждение и агрессия). У 15 таких пациентов мы применяли галоперидол в суточных дозах от 0,5 до 2,0 мг в/м в течение короткого периода – от 3 до 7 дней, по мере редукции психотических симптомов галоперидол заменяли на типичные или атипичные антипсихотиками. Из нейролептиков применялись промазин в дозах 50-100 мг/сут (14 пациентов), тиоридазин в дозах 30-50 мг/сут. (10 больных), тиаприд 200-300 мг/сут. (9 больных). Использовались такие атипичные антипсихотики как рисперидон от 1,0 до 1,5 мг/сут (8 пациентов) и кветиапин от 50 до 200 мг/сут (20 больных). Терапия антипсихотическими препаратами продолжалась от 1 до 3 месяцев, в дальнейшем у большинства пациентов атипсихотическая терапия прекращалась.

Особую значимость для лечения спутанности у пожилых больных БА приобретает применение средств патогенетической терапии деменции. Установление связи между органической патологией головного мозга являющейся причиной деменции и поведенческими проявлениями при состоянии спутанности стало основой для разработки новых перспективных терапевтических стратегий, направленных на увеличение активности или биодоступности ацетилхолина в головном мозге (например, с помощью прохолинергических агентов) или использование препаратов улучшающих мозговой кровоток. Развитие и широкое использование средств патогенетической терапии БА вызвало интерес и к их использованию для предотвращения и лечения состояний спутанности. В настоящее время существуют только ограниченные данные по использованию ингибиторов АХЭ для лечения спутанности. Донепезил использовался для симптоматического лечения делирия у больных получавших лечение в стационарах. Но в связи с длительным периодом полураспада донепезила (более 72 часов), некоторые врачи отдают предпочтение ингибиторам АХЭ более короткого действия (ривастигмин и галантамин).

Все 61 пациент с БА в настоящем исследовании получали различную патогенетическую терапию, в том числе 37 пациентов – мемантин в дозе 20

мг/сут., 16 – экселон-ТТС в дозе 9,5 мг/24 час. и 8 – галантамин в дозе 24 мг/сут. Присоединение ингибиторов холинэстеразы к стандартной методике лечения больных БА с психотическими расстройствами оказывает более выраженное позитивное влияние на динамику поведенческих и психотических симптомов деменции.

5.5. Алгоритм применения психофармакологической терапии у больных с некогнитивными психическими расстройствами при болезни Альцгеймера

Стадия деменции	Основные клинические задачи и необходимые действия, возможные особенности	Основная тактика лечения, препараты, дозировки	Критерии эффективности (конечные точки лечения)
Мягкая деменция	Стабилизация когнитивного и повседневного функционирования. Наблюдение у геронтопсихиатра не реже 1 раза в 6 месяцев. Индивидуальный подбор патогенетической терапии на основе особенностей течения заболевания и сочетания клинических симптомов	Патогенетическая терапия: ингибиторы АХЭ (Галантамин, Ривастигмин, Ипидакрин, Донепезил) согласно алгоритму	Стабилизация когнитивных расстройств и нарушений повседневной активности
	При сочетании с депрессивными и тревожными расстройствами	Добавление к проводимой патогенетической терапии антидепрессантов: Циталопрам 20 мг/сут, Пирлиндол 75-150 мг/сут. Следует избегать назначения трициклических антидепрессантов у больных с БА так как это связано с серьезными антихолинергическими эффектами и риском гипотензии, замедления сердечной проводимости и др.	Редукция депрессивной симптоматики и улучшение когнитивного и повседневного функционирования.
	При появлении психотических расстройств (бред,	Добавление к проводимой патогенетической терапии антипсихотической терапии	Редукция психотической симптоматики

	галлюцинации), агрессивного поведения, возбуждения.	(Тиоридазин - в дозе от 20 мг/сут. до 60 мг/сут. или Рисперидон - в дозе от 0,5 мг/сут. до 2 мг/сут. или Кветиапин - в дозе от 50 мг/сут. до 300 мг/сут.) Антипсихотик назначается примерно на 1 месяц и после редукции психоза постепенно (на протяжении 1 недели) доза препарата понижается, а затем отменяется. Если на фоне отмены или снижения дозы психопатологическая симптоматика появляется или усиливается – лечение продолжается в прежней терапевтической дозе. Следует избегать назначения типичных нейролептиков и длительного (более 2 недель) назначения бензодиазепиновых транквилизаторов из-за антихолинергических эффектов и высокого риска развития побочных экстрапирамидных расстройств	
	При амнестической спутанности, делириозных эпизодах, галлюцинаторной спутанности (наиболее часто возникают вследствие инфекций мочевого тракта, при обострении соматических заболеваний, стрессовых событиях, после хирургических вмешательств, при осложнениях медикаментозной терапии).	Тщательное соматическое обследование. При выявлении интеркуррентного заболевания или органной недостаточности – лечение соматической патологии. Холинергическая терапия в сочетании с антипсихотической терапией (Тиоридазин - в дозе от 20 мг/сут. до 60 мг/сут. или рисперидон - в дозе от 0,5 мг/сут. до 2 мг/сут. или Кветиапин - в дозе от 50 мг/сут. до 300 мг/сут.) до исчезновения психотических симптомов	Редукция психотической симптоматики улучшение когнитивного и повседневного функционирования.

Умеренная деменция	Стабилизация состояния когнитивных функций, возможности самообслуживания Наблюдение у геронтопсихиатра не реже 1 раза в 6 месяцев, при необходимости – направление в специализированные клиники. Индивидуальный подбор патогенетической терапии на основе особенностей течения заболевания и сочетания клинических симптомов	Патогенетическая терапия: курсовое лечение мемантином или одним из ингибиторов ацетилхолинэстеразы (Донепезил, Галантамин, Ривастигмин, Ипидакрин) согласно алгоритму.	Улучшение функционирования в быту Стабилизация состояния или замедление прогрессирования деменции.
<i>Особенности</i>	Сочетание с депрессивными и тревожными расстройствами	Добавление к проводимой патогенетической терапии антидепрессантов: Циталопрам 20 мг/сут, Пирлиндол 75-150 мг/сут.	Редукция депрессивной симптоматики
	При появлении психотических расстройств, агрессивного поведения, возбуждения.	Добавление к проводимой патогенетической терапии антипсихотической терапия (Тиоридазин - в дозе от 20 мг/сут. до 60 мг/сут. или Рисперидон - в дозе от 0,5 мг/сут. до 2 мг/сут. или Кветиапин - в дозе от 50 мг/сут. до 300 мг/сут.) . Антипсихотик назначается примерно на 1 месяц и после редукции указанных расстройств постепенно (на протяжении 1 недели) доза препарата понижается, а затем отменяется. Если на фоне отмены или снижения дозы психопатологическая симптоматика возобновляется или усиливается – лечение продолжается в прежней терапевтической дозе.	Редукция поведенческих и психотических расстройств
	При амнестической спутанности, делириозных эпизодах, галлюцинаторной спутанности	Тщательное соматическое обследование. При выявлении интеркуррентного заболевания или органной	Редукция психотической симптоматики.

	(наиболее часто возникают вследствие инфекций мочевого тракта, при обострении соматических заболеваний, стрессовых событиях, после хирургических вмешательств, при осложнениях медикаментозной терапии).	недостаточности – лечение соматической патологии. Холинергическая терапия в сочетании с антипсихотической терапией (Тиоридазин - в дозе от 20 мг/сут. до 60 мг/сут. или рисперидон - в дозе от 0,5 мг/сут. до 2 мг/сут. или Кветиапин - в дозе от 50 мг/сут. до 300 мг/сут.) до исчезновения психотических симптомов	
	При изменение ритма «сон – бодрствование»	Тиоридазин 10-20 мг н/н, сероквель 25-100 мг вечером в сочетании с патогенетической терапией. На протяжении 1 месяца с последующим постепенным снижением (на протяжении 1 недели) дозы препарата, а затем его полная отмена. Если на фоне отмены или снижения дозы происходит ухудшение сна– лечение продолжается в прежней терапевтической дозе.	Восстановление ночного сна
Умеренно-тяжелая и тяжелая деменция	Поддержание возможности минимального самообслуживания, (особенно пользования туалетом), облегчение ухода за пациентом	Мемантин 20 мг/сут. постоянно.	Стабилизация состояния, поддержание гигиенических навыков, облегчение ухода за больным.
<i>Особенности</i>	При выраженных поведенческих нарушениях, состоянии спутанности, тревоге, беспокойстве, насильственных криках и т.п.	Соматическое обследование. При исключении соматической патологии или на фоне ее коррекции (при необходимости) антипсихотическая терапия (Тиоридазин - в дозе от 20 мг/сут. до 60 мг/сут. или Рисперидон - в дозе от 0,5 мг/сут. до 2 мг/сут. или Кветиапин - в дозе от 50 мг/сут. до 300 мг/сут.) до исчезновения психотических симптомов	Редукция поведенческой симптоматики, улучшение функционирования в быту и облегчение ухода за больным.

	При изменении ритма «сон-бодрствование»	На фоне приема патогенетической терапии тиоридазин 10-20 мг н/н или кветиапин 25-100 мг вечером На протяжении 1 месяца и постепенное снижение (на протяжении 1 недели) доза препарата, а затем полная отмена. Если на фоне отмены или снижения дозы происходит ухудшение сна – лечение продолжается в прежней терапевтической дозе.	Восстановление ночного сна, улучшение поведения и облегчение ухода за больным.
--	---	--	--

Заключение

Актуальность проблемы изучения некогнитивных психических расстройств при БА определяется медико-социальной значимостью деменций пожилого возраста. БА входит в первую четверку общественно значимых заболеваний 21-го века. Ожидается, что число пациентов с деменцией к 2020 году достигнет 40 миллионов, а к 2040 году возрастет еще вдвое (до 80 миллионов) [137]. Некогнитивные психические расстройства представляют собой группу психических нарушений, которые возникают на том или ином этапе развития деменции и являются важной составной частью клинической картины БА. Некогнитивные психические расстройства включают широкий спектр психопатологических симптомов, таких как агрессия, двигательное беспокойство, блуждание, бесцельная активность, расторможенность, апатия, аффективные нарушения, бред, галлюцинации, а также расстройства сна и пищевого поведения.

Проведенное исследование показало высокую частоту некогнитивных психических расстройств среди пациентов, находящихся на лечении в геронтопсихиатрических отделениях психиатрического стационара, где они составляют 54,7% от всех случаев деменции. При анализе распространенности разных некогнитивных психических расстройств в зависимости от стадии заболевания установлено, что частота бредовых расстройств, депрессивных и тревожных симптомов снижается по мере прогрессирования деменции. Частота же поведенческих симптомов, таких как агрессия, нарушение целенаправленной активности и поведения в ночное время значимо возрастает по мере прогрессирования от мягкой к тяжелой стадии деменции. По мере прогрессирования деменции значимо возрастает и частота состояний спутанности сознания.

Некогнитивные психические расстройства и состояния спутанности в целом чаще выявлялись у пациентов с деменцией нейродегенеративного генеза

по сравнению с больными сосудистой деменцией, а пациенты со смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменцией занимали в этом отношении промежуточное место. Бредовые расстройства также чаще присутствовали в структуре деменции при БА по сравнению с сосудистой деменцией (соответственно при БА 18,2%, при СД – 9,4%). Галлюцинаторные расстройства напротив чаще встречались у больных с сосудистой деменцией (СД - 12,5%, БА – 3,0%). Несмотря на большую разницу в удельном весе разных психопатологических расстройств значимых различий в их суммарной частоте при деменциях различного генеза выявлено не было. Различия в частоте поведенческих нарушений оказались более очевидными: агрессия наблюдалась в 4 раза чаще при БА ($p=0,0098$) и в 3,5 раза чаще при смешанной деменции ($p=0,0317$) по сравнению с СД, но о значимости различий можно говорить только при сравнении БА и СД. Частота депрессивных симптомов и тревоги в группах БА и СД оказалась примерно одинаковой.

Данные ранее проведенных немногочисленных исследований, сравнивавших частоту и тяжесть некогнитивных психических расстройств при различных типах деменции, довольно противоречивы. Так Н.М. Михайлова [32] определила, что по структуре и частоте некогнитивных психических расстройств смешанная деменция обнаруживала сходство с СД. С. Thompson и соавт. [359] не нашли различий в тяжести поведенческих и психопатологических симптомов между БА и СД, а большую выраженность таких симптомов связывали только с тяжестью деменции. D.L. Sultzer и соавт. [348] тоже не обнаружили значимых различий между БА и СД в частоте поведенческих симптомов, но отметили, что больные с СД более часто бывают заторможены, тревожны и депрессивны, чем пациенты с БА. G. D'Onofrio и соавт. [126], обследовав по шкале NPI 166 больных БА и 136 с сосудистой деменцией, выявили, что общая распространенность некогнитивных психических расстройств в обеих группах пациентов одинакова (соответственно 69,7% и 69,4%). При этом у пациентов с БА более часто наблюдалось агрессивное поведение и раздражительность, по сравнению с

больными СД. Проведенный авторами статистический анализ с помощью логистической регрессии показал значимую связь между тяжестью когнитивных нарушений и разрушительным поведением, раздражительностью и аномальной двигательной активностью у больных с БА, тогда как у больных СД тяжесть когнитивных нарушений значимо коррелировала только с апатией. M.J. Chiu и соавт. [96] оценивая частоту некогнитивных психических расстройств при различных типах деменции определили, что для БА более присущи тревожные и фобические расстройства, а аффективные нарушения наиболее характерны для СД. C.G. Lyketsos и соавт., [228] также обнаружили различия в частоте некогнитивных психических расстройств при различных типах деменции: у больных БА по сравнению с СД с большей частотой выявлялись бредовые симптомы и реже – состояния депрессии. В других исследованиях была установлена большая частота симптомов тревоги при СД [64, 281]. V.R. Porter и соавт., [281] обнаружили, что при БА тревога нарастает обратно пропорционально ухудшению когнитивных функций и связана с более ранним возрастом начала болезни.

Анализ результатов применявшейся в настоящем исследовании психотропной терапии у больных с некогнитивными психическими расстройствами в структуре деменции показал, что применение в условиях стационара традиционных нейролептиков приводило к частому развитию нежелательных явлений (экстрапирамидные симптомы, психическая и физическая заторможенность, усиление когнитивного дефицита, ортостатическая гипотензия). Указанные нежелательные явления встречались более чем у трети больных (36,2%), получавших традиционные нейролептики. У больных СД они возникали значительно чаще, чем при других типах деменции (в 69,2% случаев), меньшая частота нежелательных явлений наблюдалась при БА – 17,4%, причем различия в частоте нежелательных явлений между СД и БА были статистически значимыми ($p=0,0019$).

В изученной психопатологическим и психометрическим методами когорте больных, состоявшей из 255 пациентов с БА, некогнитивные

психические расстройства наиболее часто были представлены тревогой (66,7%) и агрессией (60,0%). Абберрантное моторное поведение, депрессивные расстройства и раздражительность наблюдались в 51,0-52,5% случаев, бредовые расстройства выявлялись у 42,0%, апатия и нарушения сна – у 28,6%, а расторможенность и галлюцинаторные расстройства соответственно в 26,3% и 20,0% случаев, состояния спутанности сознания выявлялись 23,9% случаев. Реже всего наблюдались нарушения пищевого поведения (14,1%) и эйфория (1,2%).

Бредовые расстройства в структуре деменции, обусловленной БА, характеризовались преимущественно конкретными, маломасштабными, и как правило, малоразработанными бредовыми идеями, не имевшими тенденции к расширению тематики бреда и систематизации и, напротив, имевшими тенденцию к редукции по мере прогрессирования слабоумия. Чаще всего наблюдались бредовые идеи морального и материального ущерба (у 20,8% от общего числа больных), значительно реже (8% больных) – идеи отношения или отравления и у 4,3% больных выявлены бредовые идеи ревности.

Галлюцинаторные расстройства чаще всего были представлены зрительными обманами (12,6%), слуховые обманы восприятия отмечались реже – в 7,5% случаев, а у 1,2% из обследованной когорты больных наблюдались обонятельные галлюцинации.

Агрессия и разрушительное поведение в большинстве случаев проявлялись на вербальном уровне, лишь у 12,6% больных БА, преимущественно с тяжелой стадией заболевания, присутствовали угрозы физической расправы и попытки нападения на окружающих их лиц, бросание предметов и крушение мебели.

Абберрантное моторное поведение выражалось либо в постоянно повторяющейся бесцельной деятельности (например, переключивание и упаковывание вещей или многократные проверки наличия каких-либо вещей, документов и т.п.). Такие клинические проявления имели место в 45,8%

случаев. Бесцельное блуждание или складирование предметов в неподходящих для этого местах и т.п. встречалось у 58,3% больных.

Нарушения суточного ритма в основном выражалось в трудностях засыпания или частых пробуждениях среди ночи, сопровождались нередко дезориентировкой, повышенной бесцельной или целенаправленной активностью (например, попытки уйти из дома).

Аффективные нарушения различной степени выраженности и психопатологической структуры встречались у 75% больных. Они были представлены преимущественно нерезко выраженными депрессивными симптомами, а у части больных они сочетались с плаксивостью, раздражительностью. В большинстве случаев (у 22,0% больных) встречались тревожные депрессии, в структуре которых депрессивное настроение сочеталось с внутренним беспокойством за себя или своих близких. Подобные депрессии больше были свойственны пациентам с пресенильным началом БА и соответственно выявлялись у них в 2,5 раза чаще, чем у больных с поздним началом БА. Нередко при БА отмечались и апатические депрессии (у 16,5% пациентов) при которых наблюдалось снижение интереса, безразличие к окружающему и равнодушие, часто общая заторможенность, бедность мимики и монотонность речи. Во многих случаях депрессивные расстройства сочетались с бредовыми идеями, в этих случаях в структуре депрессии присутствовали слезливость и дисфория. Они часто сопровождались нарушениями сна и аппетита. В редких случаях депрессия при БА протекала с тоскливым аффектом (2,5%). Тоскливая депрессия характеризовалась не только подавленным настроением, интеллектуальной и моторной заторможенностью, жалобами на «безысходность», тоску, но и физически тягостными ощущениями (чаще в виде жалоб на тяжесть в области сердца). Тоскливые депрессия выявлялись у больных БА только на стадии мягкой и умеренной деменции.

Различной степени выраженности тревога отмечена у 41,6% больных, фобии – у 25,0% больных. Наиболее типичным проявлением тревоги у больных с ранним началом БА был страх оставаться в одиночестве. У больных

с поздним началом БА тревожные симптомы чаще развивались в случае изменения привычной среды обитания.

Таким образом, некогнитивные психические расстройства при БА неоднородны по психопатологической структуре, времени манифестации и течению, а также по взаимосвязи с когнитивными расстройствами, характерными для прогрессирующего нейродегенеративного процесса. Они представлены широким кругом психопатологических симптомов, одни из которых являются следствием или проявлением ослабляющего процесса (например, спутанность, аберрантное моторное поведение, разрушительное поведение, нарушения ритма сон-бодрствование и т.д.), выступая в неразрывном единстве с проявлениями синдрома деменции альцгеймеровского типа различной тяжести. Другие некогнитивные психические симптомы могут скорее быть отнесены к эндоформным психопатологическим расстройствам (например, бредовые, депрессивные, тревожные расстройства). Третьи скорее занимают промежуточное положение и не могут однозначно быть отнесены к органическому или эндоморфному кругу расстройств (например, апатия или галлюцинаторные расстройства).

Установлено, что частота психотических расстройств при БА возрастает по мере утяжеления когнитивного дефицита. Так частота бредовых расстройств у больных БА увеличивается по мере прогрессирования когнитивного дефицита от мягкой к умеренной деменции (от 43,9 до 51,3%), но на этапе тяжелой деменции вновь снижается (до 29,5%). Частота галлюцинаторных расстройств также увеличивалась по мере нарастания когнитивного дефицита. Среди больных БА с мягкой деменцией их частота составила 14,6%, она увеличилась до 21,8% на стадии умеренной деменции и осталась примерно на том же уровне (20%) при тяжелой деменции.

Полученные в настоящем исследовании результаты хорошо соотносятся с данными исследования S.A. Ropacki и D.V. Jeste [2005], которые проанализировали эпидемиологию и риск развития психотических расстройств при БА в 55 клинических исследованиях, проведенных в период с 1999 по 2003

годы. Средние показатели распространенности психотических расстройств на стадии мягкой (MMSE 21-25 баллов), умеренной (MMSE 20-11) и тяжелой (MMSE 10 баллов и ниже) деменции составили соответственно: 25,5%, 37% и 49%. Частота бредовых расстройств по данным этих авторов в среднем составила 23,5% – на стадии мягкой деменции, 46% – на стадии умеренной деменции и 33,3% – при тяжелой деменции, частота галлюцинаторных расстройств соответственно: 11,4 %, 19% и 28%. Таким образом, ранее проведенные исследования подтверждают полученные в настоящей работе результаты о динамике частоты бредовых и галлюцинаторных расстройств в зависимости от прогрессирования заболевания.

Как показало настоящее исследование одним из патогенетически значимых факторов для возникновения бредовых расстройств при БА, является наличие в доболезненном периоде выраженных черт паранойяльности в структуре личности. Подобные связи отмечали и авторы более ранних исследований [48,50,53], которые показали, что психотические расстройства при БА чаще формировались у лиц с шизоидными и паранойяльными преморбидными личностными особенностями.

В ряде ранее выполненных исследований была установлена взаимосвязь между развитием психотических симптомов и более быстрым нарастанием когнитивного дефицита, что свидетельствовало, по мнению авторов, об их неблагоприятной прогностической значимости [220,268]. При этом именно галлюцинаторные, а не бредовые расстройства коррелируют с более быстрым прогрессированием заболевания [83,372]. В настоящем исследовании значимой корреляции между присутствием психотических симптомов и более быстрым прогрессированием деменции установлено не было, однако большая выраженность бредовых расстройств значимо коррелирует с меньшей продолжительностью БА.

Депрессивные расстройства были установлены более чем у половины больных БА на стадии мягкой и умеренной деменции (соответственно 56,1 и 55,5%). По мере прогрессирования деменции от умеренной к тяжелой, частота

депрессивных расстройств уменьшается до 45,3%, но эти различия статистически незначимы. Тревожные расстройства присутствовали у 80,5% больных БА на стадии мягкой деменции, на стадии умеренной деменции их частота несколько снизилась до 72,3%, а на стадии тяжелой деменции значимо снизилась до 64,2% (статистически значимо по сравнению со стадией мягкой деменции – $p = 0,0032$). Полученные нами результаты подтвердили данные ранее выполненных исследований, рассматривавших взаимосвязь между тревогой и тяжестью деменции. Так в ряде исследований [93, 327] было установлено снижением частоты симптомов тревоги на стадии тяжелой деменции.

Анализ других некогнитивных психических расстройств при БА показал, что частота большинства из них, напротив заметно возрастает по мере прогрессирования когнитивного дефицита. Различия в частоте апатии и аберрантного моторного поведения оказались значимыми между больными с мягкой и тяжелой деменцией (с большей частотой при тяжелой деменции). Нарушения сна, расстройства поведения в ночное время и аберрантное моторное поведение значимо чаще выявлялись у больных на стадии умеренной деменции по сравнению с мягкой деменцией, что позволяет предположить более тесную их связь с «органическим» дефицитом, т.е. с основным, характерным для БА симптомокомплексом.

Анализ выраженности некогнитивных психических расстройств (по шкале NPI) при разных типах БА показал, что на стадии мягкой деменции тяжесть бредовых расстройств и агрессии была значимо большей при БА с поздним началом по сравнению с рано заболевшими пациентами. Следует отметить что возбудимость и раздражительность также значимо чаще имели место на стадии мягкой деменции у больных с поздним началом БА (соответственно 63,0% и 21,4% $p=0,0116$). Анализ выраженности и частоты других некогнитивных психических расстройств на стадии мягкой деменции не выявил значимых различий между указанными типами БА.

На стадии умеренной деменции различия в частоте и выраженности некогнитивных психических расстройств при раннем и позднем начале БА сглаживаются. Однако тревога и тревожно-фобические расстройства были теми симптомами, которые значимо чаще (в 2 раза) выявлялись у пациентов с ранним началом БА по сравнению с поздно заболевшими (соответственно 64,4 и 28,4% $p=0,0001$). Наиболее частым проявлением тревоги при раннем начале БА был страх оставаться одному (одной): пациенты не отпускали от себя ухаживающих за ними лиц, а если те покидали их по каким-то причинам, то многократно звонили им по телефону, а если были не в состоянии совершать звонки, то раздраженно высказывали недовольство отсутствием близких людей. У больных с поздним началом БА симптомы недифференцированной тревоги чаще всего развивались при перемене места их привычного пребывания.

На стадии тяжелой деменции не выявлено значимых различий между рано и поздно начавшейся БА по тяжести некогнитивных симптомов, за исключением расстройств сна и нарушений поведения в ночное время, которые отмечались большей выраженностью у больных с поздним началом БА. Нарушения аппетита и расстройства пищевого поведения, напротив, значимо чаще выявлялись у пациентов с ранним началом БА (соответственно 27,3 и 3,5%, $p=0,0064$).

Таким образом, нарастание тяжести деменции (оцененное по шкале MMSE) напрямую коррелирует с нарастанием выраженности и частоты таких поведенческих нарушений как разрушительное поведение и агрессия, расторможенность, раздражительность, аберрантное моторное поведение и нарушение пищевого поведения.

При анализе взаимосвязи между некогнитивными психическими расстройствами и клиническим типом БА, было установлено, что у пациентов с пресенильным началом БА по сравнению с сенильным типом БА более значимо были выражены апатия, расторможенность, раздражительность и расстройство аппетита, а у пациентов с поздним началом БА – нарушения сна и поведения в ночное время. Похожие корреляции были получены при определении

взаимосвязи между тяжестью некогнитивных психических расстройств и возрастом начала заболевания.

Анализ корреляции между продолжительностью заболевания и некогнитивными расстройствами показал, что выраженность разрушительного поведения и агрессии имеет прямую связь с большей продолжительностью деменции, а выраженность бредовой симптоматики значимо коррелирует с меньшей продолжительностью БА.

В проведенном исследовании не было установлено корреляций между полом пациентов и тяжестью некогнитивных психических расстройств. Следует отметить, что в большинстве ранее проведенных исследований, также не было обнаружено связи некогнитивных психических расстройств с полом больных БА [71, 173, 179, 196, 255, 268]. Только в 2-х исследованиях было показано, что женщины подвергаются большему риску развития психотических симптомов [86, 173], а еще в одном – наоборот, что у мужчин имеется больший риск возникновения психоза [156].

В настоящем исследовании была установлена значимая прямая связь между выраженностью бредовых расстройств с одной стороны и тяжестью агрессии, аберрантного моторного поведения и депрессивных симптомов с другой стороны, что хорошо согласуется с данными ранее проведенных исследований. По мнению ряда авторов, пациенты БА, имеющие бредовые расстройства, проявляют большую агрессию [92, 122, 156, 227, 228] и у них выявляются более серьезные проблемы с блужданием и бесцельной активностью [141], чем у пациентов БА без бредовых расстройств. Помимо этого, в ряде исследований показано, что бредовые расстройства при БА связаны с большей функциональной недостаточностью пациентов [166], с более асоциальным поведением [201] и выраженными депрессивными симптомами [71, 107].

По данным Lerner A.J. и соавт. [219] присутствие галлюцинаций тесно связано с наличием у больных вербальной и физической агрессии. В изученной когорте выраженность галлюцинаторных расстройств значимо коррелировала с

другими некогнитивными психическими расстройствами – более выраженной апатией и раздражительностью.

В рамках изучения контингента больных психогериатрического стационара была отдельно проанализирована психопатологическая структура, факторы риска и прогноз состояний спутанности сознания у больных БА. Психопатологическая структура состояний спутанности у стационаризованных больных БА чаще всего определялись синдромом амнестической и/или конфабуляторной спутанности. Было установлено, что среди причин развития состояния спутанности преобладало обострение или присоединение соматической патологии или изменение условий пребывания больных (соответственно в 68,9 и 23,0% случаев). Дополнительными факторами риска развития спутанности при БА является старческий возраст пациентов (на долю больных старше 80 лет приходится 54,1% состояний спутанности) и тяжесть деменции: на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции они развиваются в 6,6 раз чаще по сравнению со стадией мягкой деменции.

Прогноз в отношении состояния спутанности у большинства больных БА оказался относительно благоприятным, но только при условии своевременной диагностики и оказании адекватной помощи. Поскольку в настоящем исследовании было очень мало пациентов с глубоким помрачением сознания (3 чел.), в частности, с состояниями так называемого мусситирующего делирия и аменции, то точно оценить прогноз таких состояний спутанности при БА вряд ли возможно. Протрагированные или рецидивирующие состояния преимущественно амнестической спутанности, длящиеся по несколько недель или месяцев, также встречались редко (в 11,5% случаев). Важно подчеркнуть, что адекватная соматическая терапия более чем у 50% случаев позволяла редуцировать или купировать симптомы спутанности без применения психотропных средств. Назначение краткосрочной антипсихотической терапии больным с БА при состояниях спутанности требуется только в случае стойкой психотической симптоматики или при выраженных нарушениях поведения, психомоторном возбуждении и агрессии. Использование только препаратов

патогенетической терапии деменции (ингибиторы ХЭ или мемантин) в ряде случаев позволяет купировать состояния спутанности у пациентов с БА.

Мероприятия, направленные на лечение некогнитивных психических расстройств у больных с деменцией оказывают позитивное влияние не только на пациентов, но и на лиц, которые ухаживают за ними. Следует подчеркнуть, что немедикаментозные стратегии терапии, рекомендуемые в качестве первой линии помощи при этих симптомах, еще недостаточно изучены и трудно реализуемы в клинической практике [102]. По нашим наблюдениям в отдельных случаях легкие нарушения поведения у больных БА можно корректировать с помощью психосоциальных методов или личностно-ориентированного подхода, который основан на предоставлении необходимого индивидуального ухода и стиля отношения с пациентом с учетом представлений самого пациента о происходящем.

В рамках данного исследования по ряду причин не было возможности провести клиничко-экспериментальное исследование антидепрессантов для терапии депрессивных расстройств при БА. Кроме того к моменту проведения данного исследования экспертными группами по БА уже были разработаны клинические рекомендации по лечению симптомов депрессии у пациентов с БА. Однако мы сочли необходимым проанализировать собственный опыт применения антидепрессивной терапии у больных БА, страдающих преимущественно тревожными и депрессивными симптомами, которые были включены в данное исследование. Большинство больных, преимущественно с умеренной и тяжелой БА (16 чел.) лечились пирлиндолом (в дозе от 75 до 150 мг/сут.) и 7 человек принимали циталопрам (в дозе 20 мг/сут). Оценить действие других антидепрессивных препаратов, не представлялось возможным из-за малого числа пролеченных больных.

Анализ полученных данных показал, что 8 недельный курс терапии антидепрессантами СИОЗС и обратимыми ингибиторами МАО-А у больных БА значимо редуцирует симптомы депрессии, тревоги, улучшает ночной сон и

поведение в ночное время. Кроме того на фоне терапии пирлиндолом значимо редуцируются симптомы раздражительности.

Полученные в данной работе результаты хорошо соотносятся с ранее проведенными исследованиями антидепрессантов (СИОЗС и обратимыми ингибиторами МАО-А) у пациентов с БА, которые также выявили позитивное влияние этих препаратов на депрессивные симптомы БА [38; 258, 320], тревогу и ажитацию [129] и уменьшение раздражительности [258].

При выраженных психотических и поведенческих расстройствах у больных БА, которые серьезно осложняют жизнь, как самих больных, так и ухаживающих за ними лиц и чаще всего служат причиной госпитализации, антипсихотические препараты являются единственными средствами, способными повлиять на состояние пациента, особенно в тех случаях, когда оно потенциально опасно для больных или окружающих лиц. По данным литературы широкий спектр атипичных антипсихотических препаратов (рисперидон, оланзапин, кветиапин и клозапин) активно используются для лечения некогнитивных психических расстройств при БА, однако, результаты ранее проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследований этих препаратов оказались противоречивыми [354].

В связи с существованием разногласий по использованию антипсихотиков (рисперидона и кветиапина) при лечении больных БА мы провели ряд собственных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности опыт применения атипичных антипсихотиков. Результаты настоящего исследования по применению указанных атипичных антипсихотиков в пределах диапазона доз, рекомендованных по данным ранее проведенных исследований [234, 356], показали высокую эффективность обоих препаратов при лечении некогнитивных психических расстройств при БА, а также их хорошую переносимость пожилыми пациентами. При терапии рисперидоном (медиана дозы 1,5 [1,0; 2,0] мг/сут.) значимо редуцировались бредовые и галлюцинаторные расстройства, агрессия и депрессивные симптомы. На лечении кветиапином (медиана дозы 100 [75,0; 100,0] мг/сут.)

значимая редукция установлена в отношении галлюцинаторных расстройств, агрессии и нарушения повседневной активности больных. Терапевтический эффект при применении рисперидона оказался достоверно более быстрым в сравнении с эффектом кветиапина, однако к окончанию 2го месяца лечения различия в терапевтическом эффекте становились незначимыми.

Результаты проведенного исследования подтвердили полученные ранее данные других исследований, которые показали, что кветиапин и рисперидон, применяемые в малых дозах, значимо снижают агрессию, хорошо переносятся больными с деменцией и их прием не связан с ухудшением когнитивных функций [78, 148].

В частности, M. Rainer и соавт. [286] установили, что низкие дозы кветиапина (50-400 мг/сут.) или рисперидона (0,5 -2 мг/сут.) одинаково эффективны в лечении поведенческих и психотических симптомов у пожилых амбулаторных больных с деменцией. По мнению авторов оба препарата, как правило, хорошо переносятся и не утяжеляют когнитивный дефицит.

В предшествующие годы было выполнено несколько мета-анализов, подводящих итоги изучения эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков при лечении поведенческих и психотических расстройств у больных с БА. Выводы этих мета-анализов хорошо соотносятся с полученными нами результатами. Так в мета-анализе C.G.Ballard и соавт. [66], включавшем девять рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, было установлено, что лечение рисперидоном и оланзапином дает умеренно выраженный, но значимый эффект при лечении агрессии, но при этом только рисперидон редуцирует психотические расстройства. Поскольку имеются данные о том, что применение этих препаратов сопряжено с повышенным риском развития инсульта и экстрапирамидных побочных расстройств, большинство авторов пришли к выводу, что их использование у пожилых больных с деменцией целесообразно только при значительной выраженности поведенческих и психотических симптомов. В мета-анализе I.Katz и соавт. [191], включавшем данные четырех рандомизированных

двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, показано, что рисперидон хорошо редуцирует психотические симптомы у больных БА, причем его терапевтический ответ более выражен у пациентов с более тяжелыми симптомами. Однако по сравнению с группой плацебо, пациенты, получавшие рисперидон, обнаруживали большую сонливость (18% против 8%, $p < 0,001$) и у них чаще отмечались экстрапирамидные нарушения (12% против 6%, $p < 0,01$).

В проспективном, открытом, 12-недельном экспериментальном исследовании [319] у пациентов БА с психотическими расстройствами и агрессивным поведением было установлено, что после приема кветиапина в дозе от 50 до 150 мг, у больных отмечалось значительное снижение выраженности бредовых расстройств и агрессии, оценивавшихся по шкале NPI. При этом авторы не обнаружили значимого изменения показателей когнитивного функционирования (оценка по шкале ADAS-cog.).

Основываясь на полученных в настоящем исследовании данных, мы пришли к выводу о том, что антипсихотические препараты следует назначать в максимально низких эффективных дозах и преимущественно на короткий период времени при соблюдении постоянного контроля как за их эффективностью, так и за безопасностью. Следует отдавать предпочтение атипичным антипсихотикам и информировать больных деменцией и их семьи как о потенциальных рисках, так и о преимуществах такой терапии, которые способны превысить риски, связанные с наличием у пациентов агрессивного поведения и других психотических расстройств, являющихся тяжелым и изнурительным бременем как для самого больного, так и членов его семьи. Анализ нашего опыта применения рисперидона и кветиапина при лечении больных БА с психотическими и поведенческими расстройствами показал хорошую эффективность и переносимость рисперидона и кветиапина при лечении указанных проявлений болезни на протяжении 8 недельного периода. Это дает основание для заключения о том, что рисперидон, применяемый в дозе 1-1,5 мг/сут., и кветиапин в дозе 100-150 мг/сут. эффективны и безопасны для

лечения выраженных психозов, симптомов агрессии и других поведенческих нарушений у пациентов с БА.

Исследования последних лет, касающиеся влияния холинергической терапии на некогнитивные психические расстройства при БА, свидетельствуют о том, что ингибиторы АХЭ и ХЭ нового поколения такие как донепезил, ривастигмин, галантамин не только улучшают когнитивную деятельность у таких больных, но и могут обладать психотропной активностью, что по мнению J.L.Cummings и D.L.Kaufer [108] объясняется воздействием не только на холинергические, но и на паралимбические структуры лобных и височных долей мозга.

Современные клинические рекомендации поддерживают использование ингибиторов АХЭ для терапии некогнитивных психических расстройств при БА, хотя для каждого конкретного препарата существуют различные рекомендации [151]. По мнению отдельных авторов донепезил, галантамин и ривастигмин продемонстрировали скромный терапевтический эффект в отношении некогнитивных психических расстройств при БА [300]. S. Gauthier и соавт. [151] считают, что их применению должно предшествовать использование антипсихотических препаратов, поскольку ингибиторы АХЭ могут лишь уменьшить некогнитивные психические расстройства и улучшить когнитивные функции или задержать нарастание когнитивного дефицита у больных БА. Ряд авторов нашли, что терапия ингибиторами АХЭ положительно влияет на такие некогнитивные симптомы как апатия, депрессия и аберрантное моторное поведение [115, 135, 175].

Проведенное в рамках данного исследования сравнительное изучение клинической эффективности разных ингибиторов АХЭ (на моделях ривастигмина, галантамина и ипидакрина) для лечения некогнитивных психических расстройств у больных с БА показало, что применение такой терапии значительно уменьшает выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции и существенно снижает необходимость использования психотропных средств для коррекции этих состояний, а в ряде случаев

позволяет и полностью отказаться от приема психотропных препаратов. Следует отметить, что в группах больных, получавших терапию ингибиторами АХЭ, редукция некогнитивных психических расстройств составила от 70 до 90%, тогда как у пациентов, лечившихся только нейролептиками, она была в пределах 50-70%.

Эти результаты хорошо согласуются с опубликованными ранее данными других исследований, оценивавших эффективность донепезила и ривастигмина у пациентов с БА [300]. В восьми исследованиях донепезила, установлено уменьшение суммарной оценки некогнитивных симптомов БА (по шкале NPI) на протяжении 3-12 месячного периода с 4,6 до 3,6 баллов, что говорит о наличии позитивного терапевтического эффекта, но только в двух работах были получены статистически значимые различия по сравнению с группой плацебо. При этом следует отметить, что базовые оценки шкалы NPI в этих исследованиях были достаточно высоки – от 15 до 24 баллов, что свидетельствует об исходной тяжести поведенческих и психопатологических расстройств.

В открытом исследовании, включавшем 86 пациентов с БА, M.S. Mega и соавт. [247] оценили исходный профиль поведенческих симптомов для двух групп пациентов, леченных донепезилом, – респондеров и нереспондеров и установили, что пациенты, которые позитивно ответили на терапию, имели выраженные бредовые симптомы, агитацию, депрессию, беспокойство, апатию и раздражительность. На этом основании исследователи сделали вывод, о том, что положительный ответ на терапию ингибиторами АХЭ наиболее вероятно дают пациенты с выраженными некогнитивными психическими симптомами.

В проведенном нами исследовании в группах больных, получавших ривастигмин и галантамин, терапевтический эффект оказался более значимым в отношении некогнитивных симптомов у тех больных, которые имели изначально более выраженные поведенческие и психотические расстройства (оцениваемые по шкале NPI).

В ряде исследований показано, что терапия ингибиторами АХЭ положительно влияет на симптомы апатии, тревоги и ажитации [103, 149, 151]. По данным S.Gauthier и соавт. [149] у пациентов БА, имевших в структуре деменции симптомы тревоги (84,4%), апатии (78,5%) и ажитации (70,1%) через полгода лечения в 62,3% случаев уменьшились симптомы тревоги и проявления апатии, а у 56,0% случаев – симптомы ажитации. Близкие результаты были получены и в настоящем исследовании: при применении ингибиторов АХЭ второго поколения (ривастигмина и галантамина) наблюдалась значительная редукция (более 75%) симптомов апатии, тревоги и ажитации/агрессии.

Объединенный анализ трех исследований галантамина проведенный, N. Herrmann и соавт. [168], показал небольшое, но существенное преимущество галантамина по сравнению с плацебо шкале NPI. Авторы выделили четыре типа симптомов (галлюцинации, тревога, апатия, и аберрантное моторное поведение), которые могут быть терапевтическими мишенями для галантамина, поскольку являются психическими симптомами, обусловленными холинергическим дефицитом.

Таким образом, присоединение ингибиторов АХЭ к часто применяемой методике лечения некогнитивных психических расстройств у больных БА с помощью антипсихотиков оказывает более выраженное позитивное влияние на динамику поведенческих и психотических симптомов деменции. Такая антипсихотической терапия кроме того не только корректирует поведение больных, но и улучшает их когнитивное функционирование. Этот терапевтический эффект в наибольшей мере наблюдался у пациентов, получавших ривастигмин. Применение только антипсихотической терапии, напротив, негативно влияет на когнитивные функции больных БА, способствуя тем самым прогрессированию деменции и в меньшей степени (по сравнению с сочетанной терапией) редуцирует у этих больных поведенческие и психотические симптомы.

Изучение влияния другого направления патогенетической терапии БА – глутаматергического (на модели лечения мемантином в дозе 20 мг/сут)

показало, что полугодовой курс лечения у больных БА с умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией приводит к значимому снижению выраженности ряда поведенческих и психопатологических симптомов таких как ажитация/агрессия, раздражительность, апатия и нарушения моторного поведения, а также депрессивных симптомов и проявлений тревоги, оценивавшихся по шкале NPI. В группе больных БА с некогнитивными психическими расстройствами, не получавших лечение мемантином, редукция поведенческих нарушений с помощью антипсихотической терапии ни по одному из оценивавшихся параметров не достигла уровня статистической значимости. Данные проведенного исследования обнаружили тесную связь между достигнутым в процессе терапии мемантином улучшением состояния больных и снижением показателя стрессовой нагрузки на лиц, осуществляющих уход за этими пациентами (по шкале NPI на 26,8%). В то же время у пациентов, лечившихся только антипсихотическими препаратами снижение стрессовой нагрузки на ухаживающих оказалось втрое меньшим.

Полученные данные о применении глутаматергической терапии для лечения БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции в значительной мере совпадают с результатами ряда зарубежных исследований [311]. Они подтвердили на отечественной популяции больных результаты исследования, выполненного S.Gauthier и соавт. [150], которые показали, что мемантин оказывает терапевтический эффект не только в отношении функциональной активности, но поведенческих нарушений у больных с БА на стадии тяжелой деменции, причем наиболее выраженный эффект был установлен в отношении симптомов возбуждения/агрессии и раздражительности: тяжесть этих симптомов по сравнению с началом лечения, либо уменьшалась, либо их появление по мере прогрессирования деменции задерживалось на значительный период времени болезни.

В настоящем исследовании установлено, что применение мемантина, по-видимому, в большей мере улучшает такие поведенческие симптомы, как агрессия и раздражительность, тогда как лечение ингибиторами АХЭ скорее

воздействует на аффективные расстройства, тревогу, апатию и аберрантное моторное поведение.

Анализ результатов применявшихся методов терапии позволил разработать алгоритм проведения психофармакологической терапии у больных с некогнитивными психическими расстройствами на разных стадиях БА (смотри таблицу алгоритма).

Выводы

1. Более чем у половины (54,7%) у пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в гериатрические отделения психиатрического стационара, обнаруживаются некогнитивные психические расстройства.
 - 1.1. Наиболее часто поведенческие и психопатологические симптомы деменции выявляются при БА и смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции (соответственно, у 69,7 и у 68,0% больных), тогда как при деменции сложного генеза и сосудистой деменции некогнитивные психические расстройства встречается почти в 2 раза реже (соответственно, у 31,2 и у 40,6% больных).
 - 1.2. Симптомы агрессии и нарушение поведения в ночное время встречаются значимо чаще в контингенте госпитализированных больных БА по сравнению с пациентами сосудистой деменцией (соответственно 3,9 и 2,9 раза).
2. В общем контингенте обследованных пациентов с БА некогнитивные психические расстройства в структуре деменции представлены широким спектром разнородных состояний, различающихся как по своей психопатологической структуре, так и по времени манифестации в течение прогрессирующего нейродегенеративного процесса.
 - 2.1. Некогнитивные психические расстройства у больных БА выступают в неразрывном единстве с синдромом деменции альцгеймеровского типа различной степени выраженности.
 - 2.2. Одни из поведенческих и психотических расстройств при БА могут быть отнесены скорее к эндоформным расстройствам (бредовые, депрессивные, тревожные и личностные расстройства), другие принадлежат к собственно органическому кругу психопатологических расстройств (аберрантное моторное поведение, агрессия, изменения ритма сон-бодрствование и т.д.), а состояния спутанности сознания –

могут быть относиться как к собственно органическому, так и к эндогенно-органическому кругу психопатологических расстройств.

3. Частота наблюдаемых при БА некогнитивных психических расстройств имеет различные корреляционные связи с тяжестью деменции.
 - 3.1. Частота бредовых расстройств, депрессии и тревоги снижается по мере прогрессирования заболевания от мягкой к тяжелой деменции.
 - 3.2. Частота большинства поведенческих симптомов, таких как нарушение активности, агрессия и нарушение суточного ритма напротив значимо возрастает по мере прогрессирования деменции (от мягкой к тяжелой деменции).
4. Среди обследуемых амбулаторных и стационарных больных с БА (255 чел.) бредовые расстройства присутствовали в структуре деменции в 42,0% случаев, чаще всего они представлены малоразвернутыми паранойяльными бредовыми идеями (преимущественно ущерба), которые не имели тенденции к систематизации или расширению тематики бреда.
 - 4.1. Бредовые расстройства встречаются преимущественно на стадии мягкой и умеренной деменции, а на стадии тяжелой деменции их частота значимо снижается (соответственно, 43,9%, 51,3% и 2,5%). В свою очередь выраженность бредовых расстройств значимо коррелирует с меньшей продолжительностью заболевания.
 - 4.2. Тяжесть бредовых расстройств значимо коррелирует с выраженностью депрессивных симптомов, агрессивным и абберрантным моторным поведением.
5. Галлюцинаторные расстройства мало характерны для больных с БА, они наблюдались только у 20,0% больных и в основном представлены рудиментарными зрительными обманами, частота которых возрастет по мере нарастания когнитивного дефицита.
6. Депрессивные симптомы и тревога выявляются более чем у половины больных БА. Тяжесть симптомов депрессии значимо коррелирует с тяжестью тревоги, нарушением сна и раздражительностью.

7. У больных БА установлена высокая (более чем в 50% случаев) частота таких поведенческих расстройств, как агрессия, раздражительность и абберантное моторное поведение.
 - 7.1. Частота и тяжесть поведенческих расстройств значимо коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита (стадией деменции).
 - 7.2. Тяжесть агрессивного поведения у больных БА значимо коррелирует также с тяжестью бредовых симптомов, депрессии, расторможенности, абберантного моторного поведения и нарушением поведения в ночное время.
8. Состояния спутанности сознания при БА чаще всего определяются синдромом амнестической и/или конфабуляторной спутанности.
 - 8.1. Причиной развития состояния спутанности у пациентов БА наиболее часто является обострение у больных соматической патологии или изменение условий их пребывания (соответственно в 68,9% и 23,0% случаев).
 - 8.2. Дополнительным фактором риска для развития состояния спутанности при БА служит старческий возраст больных. Пациенты старше 80 лет составили более половины (54,1%) от всех больных БА с состояниями спутанности.
 - 8.3. Частота состояний спутанности при БА коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита: на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции состояния спутанности развиваются в 6,6 раз чаще по сравнению со стадией мягкой деменции.
9. При своевременной диагностике и адекватной терапии прогноз в отношении состояния спутанности у большинства больных БА относительно благоприятный.
 - 9.1. Адекватная соматическая терапия позволяет редуцировать спутанность без применения психофармакологических препаратов почти у 50,0% больных БА.

- 9.2. Назначение краткосрочной антипсихотической терапии при развитии состояния спутанности у больных БА необходимо только в случае стойкой психотической симптоматики или при выраженных нарушениях поведения, сопровождающихся с возбуждением и агрессией.
- 9.3. В комплексную терапию состояний спутанности у пациентов с БА должны включаться препараты патогенетической терапии БА – ингибиторы АХЭ или мемантин.
10. Применение антидепрессантов (пирлиндол и циталопрама) у пациентов с БА и некогнитивными психическими расстройствами значительно редуцирует не только депрессивные и тревожные симптомы, но и улучшает сон больных и упорядочивает поведение в ночное время.
11. Лечение поведенческих и психотических расстройств у больных БА атипичными антипсихотиками эффективно и хорошо переносится при условии применения малых суточных доз этих препаратов на протяжении короткого периода (не более 8 недель).
12. Присоединение патогенетической терапии (например, одного из ингибиторов АХЭ) к принятой в психиатрической практике методике лечения поведенческих и психотических расстройств при БА с помощью антипсихотических средств позволяет повысить эффективность лечения указанных некогнитивных симптомов БА.
- 12.1. При сочетании антипсихотической терапии с одним из ингибиторов АХЭ одновременно с коррекцией поведения улучшаются когнитивные функции пациентов БА.
- 12.2. Применение антипсихотической монотерапии, напротив, негативно влияет на когнитивное функционирование больных БА и сопровождается прогрессированием деменции.
13. Лечение пациентов с некогнитивными психическими расстройствами при БА с применением комплексной терапии (патогенетической и

антипсихотической) сопровождается выраженным снижением стрессовой нагрузки на лиц, осуществляющих уход за такими пациентами. Это влияние (оценивавшееся по шкале NPI) в наибольшей мере выражено при включении в терапию одного из ингибиторов ХЭ второго поколения (ривастигмина или галантамина), тогда как при лечении только антипсихотическими препаратами, снижение стрессовой нагрузки на ухаживающих лиц оказалось втрое меньшим.

14. Установлено, что лечение мемантином больных с БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции сопровождается значимым снижением выраженности ряда поведенческих симптомов (ажитация/агрессия, раздражительность и нарушения моторного поведения), а также значимым уменьшением тяжести симптомов апатии, депрессии и тревоги. Напротив, в контрольной группе больных, получавших только психотропную терапию, ни по одному из оценивавшихся параметров шкалы NPI не удалось достигнуть улучшения по этим показателям на уровне статистической значимости.

- 14.1. В процессе терапии мемантином улучшение общего состояния больных с умеренно-тяжелой и тяжелой БА сопровождается снижением стрессовой нагрузки (на 26,8% по шкале NPI) на лиц, осуществляющих уход за больными, тогда как в контрольной группе снижение стрессовой нагрузки оказалось в 3 раза менее выраженным.

- 14.2. Длительная терапия мемантином (не менее 6 мес.) позволяет поддерживать возможности физического самообслуживания больных с умеренно-тяжелой деменцией и даже приводит к улучшению их функциональных возможностей по ряду показателей. В контрольной группе аналогичных по тяжести деменции пациентов за этот же период времени наблюдалось значимое прогрессирование распада повседневных навыков самообслуживания.

15. Разработанные алгоритмы лечения некогнитивных психических расстройств при БА предполагают дифференцированный подход, определяющийся не только характером и тяжестью поведенческих и психопатологических симптомов, но и стадией течения заболевания.

Список литературы

1. Белоусов, Ю.Б. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России / Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов, Д.Ю. Белоусов, А.С. Бекетов // Качественная клиническая практика. – 2009. – №1. – С. 3-28.
2. Гаврилова, С. И. Лонгитудинальные подходы к проблеме клинической гетерогенности деменций альцгеймеровского типа / С.И. Гаврилова, А.Ф. Изнак, Н.К. Корсакова, В.Ф. Фокин, Н.Д. Селезнева, Я.Б. Калын и др. // Вестник РАМН. – 1992. – № 8. – С. 25-31.
3. Гаврилова, С. И. Современное состояние и перспективы развития отечественной геронтопсихиатрии / И. С. Гаврилова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16 (3). – С. 5—11.
4. Гаврилова, С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / И. С. Гаврилова. – М. : Изд-во «Пuls», 2007. – 360 с.
5. Гаврилова, С.И. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии / С.И. Гаврилова // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.5(2). – С. 45-47.
6. Гаврилова, С.И. Болезнь Альцгеймера: эпидемиология и факторы риска / С.И. Гаврилова, А.Л. Брацун // Журнал Вестник РАМН. – 1999. – № 1. – С. 39-46
7. Гаврилова, С.И. Выявляемость психических расстройств в пожилом и старческом возрасте / С.И. Гаврилова // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1984. – № 6. – С. 911-918.
8. Гаврилова, С.И. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, Я.Б. Калын, И.В. Колыхалов, Н.Д. Селезнева, Г.А. Жариков, Е.В. Пономарева // Психиатрия. – 2005. – №2. – С. 39-47.

9. Гаврилова, С.И. О клинической гетерогенности деменций альцгеймеровского типа / С.И. Гаврилова, Н.К.Корсакова, С.Б. Вавилов, Н.Д. Селезнева, Я.Б. Калын и др.// Журн. невропатол. и психиатр. – 1990. – Т. 90(9). – С. 44-50.
10. Гаврилова, С.И. Современные стратегии патогенетической терапии болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, Г.А. Жариков // Вестник РАМН. – 2001. – №. 7. – С. 13-18.
11. Гаврилова, С.И. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения / С.И. Гаврилова, Я.Б. Калын // Вестник РАМН. – 2002. – №.9. – С. 15-20.
12. Гантман, М.В. Психическое здоровье лиц, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера / М.В. Гантман // Психиатрия. – 2014. – Т. 61(1). – С. 61-67.
13. Гиленко, М.В. Проблемы оценки органического расстройства, осложненного зависимостью от алкоголя, в пожилом возрасте / М.В. Гиленко, В.В. Вандыш-Бубко, А.С. Простова // В сборнике: Практика судебно-психиатрической экспертизы / Под ред. Г.А. Фастовцова. – Москва, 2013. – С. 135-146.
14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М: Практика, 1999. – 459 с.
15. Дудук, С.Л. Депрессивные нарушения при деменциях позднего возраста (болезни Альцгеймера и сосудистой деменции) / С.Л. Дудук // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2012. – № 6. – С. 36-40.
16. Захаров, В.В. Взаимосвязь когнитивных и первичных сенсорных нарушений в пожилом возрасте / В.В. Захаров // Врач. – 2010. – № 5. – С. 89-92.
17. Зозуля, Т. В. Эпидемиологическое исследование психически больных пожилого и старческого возраста и вопросы организации медико-социальной помощи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. В. Зозуля. – М., 1998. – 45 с.

- 18.Калын, Я.Б. Деменции альцгеймеровского типа: эпидемиология и факторы риска / Я. Б. Калын, А. Л. Брацун // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, приложение № 2. – С. 7-9.
- 19.Калын, Я.Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Я. Б. Калын. – М., 2001. – 44 с.
- 20.Калын, Я.Б. Клиника инициальных проявлений и особенности последующего течения сенильной деменции / Я.Б. Калын // Ж.невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1989. – № 9. – С. 78-85.
- 21.Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / Под общей редакцией академика РАМН, профессора Р.Г. Оганова. – М.: Силиция-Полиграф. – 2011. – 136 с.
- 22.Колпашиков, И.Н. Состояния спутанности у больных пожилого и старческого возраста: современное состояние проблемы / И.Н. Колпашиков // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. - №3. – С. 31-39.
- 23.Колпашиков, И.Н. Состояния спутанности сознания у пожилых больных многопрофильного стационара / И.Н. Колпашиков, С.И. Гаврилова // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 6 (Вып. 2). – С.13-19.
- 24.Корсакова, Н.К. О специфичности нейропсихологических синдромов нарушения высших психических функций при болезни Альцгеймера и сенильной деменции / Н.К. Корсакова, Н.Р. Дыбовская, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова // Ж.невропат. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1991. –№ 9. – С. 42-46.
- 25.Круглов, Л.С. Динамика уровня функционирования в процессе терапии тиапридом явлений психической спутанности при церебрально-органической патологии в позднем возрасте / Л.С. Круглов, Т.М.

- Беленцова, В.С. Беленцова, И.В. Горбачев // Российский психиатрический журнал. – 2014. – №3. – С. 80-84.
- 26.Куташов, В.А. Комплаентность и качество терапии болезни Альцгеймера при приеме Меманталя / В. А. Куташов, А. С. Самсонов // РМЖ. – 2014. – № 22. – С. 1603—1605.
- 27.Левин О.С. Депрессия и деменция у пожилых: диагностические и терапевтические аспекты / О.С. Левин, Е.Е. Васенина // Фарматека. – 2012. – № 19(252). – С. 76-80.
- 28.Левин, О.С. Психотические расстройства при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви / О.С. Левин, М.А. Аникина, Н.Н. Шиндряева, О.С. Зимнякова // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111(6). – С. 82-88.
- 29.Медведев, А.В. Особые формы психозов позднего возраста / А.В. Медведев // Психиатрия: Руководство для врачей. В двух томах / Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 2012. – Т.2. – С. 163-177.
- 30.Медведев, А.В. Спутанность / А.В. Медведев // В кн.: Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых / Под ред. Л.И. Дворецкого, Л.Б. Лабезника. – М.: Новая Волна, 2000. – С.136-162.
- 31.Меркин, А.Г. Сравнительная клинко-психопатологическая характеристика состояний спутанности сознания у гериатрических больных общесоматического стационара с травмами опорно-двигательного аппарата и неврологическими сосудистыми нарушениями / А.Г. Меркин, Хрупалов А.А., Боровков В.Н., Иванчина А.С., Князевич В.С., Легезин К.Ф., Мурзина Н.А. // Психическое здоровье. – 2010. – № 3. – С. 32-35.
- 32.Михайлова, Н.М. Диагностика и терапия смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции / Н.М. Михайлова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 3. – С. 18-26.

33. Михайлова, Н.М. Психические расстройства у пациентов геронтопсихиатрического кабинета общесоматической поликлиники (клинико-статистические и лечебно-организационные аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.М. Михайлова. – М., 1996. – 44 с.
34. Незнанов, Н.Г. Клинические аспекты применения препарата аксамон в терапии деменций / Н.Г. Незнанов, Н.М. Залуцкая, В.А. Михайлов, Д.В. Захарченко, Ю.В. Шубина // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – Т.16., №1. – С. 14-20.
35. Незнанов, Н.Г. Моделирование заболеваемости и распространенности деменций и их медико-социальных и экономических последствий в Санкт-Петербурге на период до 2043 года / Н.Г. Незнанов, С.Ф. Случевская // Доктор.Ру. – 2008. – Т.41, № 4. – С.79-83.
36. Пищикова Л.Е. Проблемы классификации психических расстройств позднего возраста / Л.Е. Пищикова // В книге: Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы XVI Съезд психиатров России. – 2015. – С. 595-596.
37. Пономарева, Е.В. Депрессия при болезни Альцгеймера / Е.В. Пономарева // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т.108(2). – С.4-11.
38. Пономарева, Е.В. Депрессии при болезни Альцгеймера / Е.В. Пономарева // Психиатрия. – 2008. – № 3 (33). – С. 32-35.
39. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ статистика. / О.Ю. Реброва. – М: МедиаСфера. 2002. 312с.
40. Руководство по гериатрической психиатрии / Под ред. С.И.Гавриловой. – М.: Пульс, 2014. – 398 с.
41. Румянцева, О.С. Эффективность геронтопсихиатрической помощи в ПНД при различных формах ее организации (сравнительное клинико-эпидемиологическое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. С. Румянцева. – М., 2007. – 23 с.

- 42.Савина, М.А. Постинсультный делирий / М. А. Савина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова - 2014 - № 12 - С. 19-27.
- 43.Сафарова, Т.П. Структура психической заболеваемости пациентов пожилого возраста, впервые обратившихся в психоневрологический диспансер и в городскую поликлинику / Т. П. Сафарова, В. С. Шешенин // Клиническая геронтология. – 2007. – № 9. – С. 56.
- 44.Селезнева, Н.Д. Депрессивные расстройства при деменциях альцгеймеровского типа и их лечение / Н.Д. Селезнева // Современная психиатрия. – 1999. – № 6. – С. 8-11.
- 45.Селезнева, Н.Д. Сравнительно-возрастные особенности клиники и течения болезни Альцгеймера / Дисс... канд. мед. наук. Н.Д. Селезнева. – М., 1990. – 213с.
- 46.Семке, А.В. Анализ распространенности и последствий когнитивных расстройств у лиц старших групп в Свердловской области / А.В. Семке, А.П. Сиденкова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 6. – С.20-24.
- 47.Сиденкова, А.П. Деменции позднего возраста с позиций системного подхода. Психосоциальная модель поздних деменций / А. П. Сиденкова // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 11. – С. 44—48.
- 48.Сиряченко, Т.М. О клинических особенностях болезни Альцгеймера, протекающей с психотическими расстройствами / Т.М. Сиряченко, Н.Д. Селезнева, Н.И. Воскресенская и др. // В сб.: Вопросы геронтопсихиатрии. – Москва, 1991. – С. 82-89.
- 49.Снежневский А.В. Клиника так называемого старческого слабоумия. Дис. ...докт. мед. наук. / А.В. Снежневский. – М., 1948. – С. 169-248
- 50.Соколова, И.В. Структурный психопатологический профиль поздних деменций, протекающих с бредом / И.В. Соколова, А.П. Сиденкова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – Т.82(1). – С. 45-49.

- 51.Тювина, Н.А. Клинические особенности бредовых и галлюцинаторно-бредовых инволюционных психозов / Н.А. Тювина, Л.С. Тутер // Российский психиатрический журнал. – 2011. – №4. – С.30-35.
- 52.Тювина, Н.А. Лечение болезни Альцгеймера / Н.А. Тювина, В.В. Балабанова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т., №3. – С.80-85.
- 53.Штернберг Э.Я. Клиника деменций пресенильного возраста / Э.Я. Штернберг. – М., Медицина, 1967. – 247с.
- 54.Aarsland, D. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia / D. Aarsland, C. Ballard, J.P. Larsen, I. McKeith // Int. J Geriatr. Psychiatry. – 2001. – V.116. – P.528–536.
- 55.Aarsland, D. Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease / D. Aarsland, J.L. Cummings, G. Yenner, B. Miller // Am. J Psychiatry. – 1996. – V.153(2). – P.243-247.
- 56.Alanen, H.M. Use of antipsychotics in older home care patients in Finland / H.M. Alanen, H. Finne-Soveri, A. Noro, E. Leinonen // Drugs Aging. – 2008. – V.25(4). – P.335-342.
- 57.Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures // Alzheimer's & Dementia. – 2012. – 8 (Issue 2). – 67p.
- 58.American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Washington, APA, 1994
- 59.Antipsychotic drugs for dementia: a balancing act. Lancet Neurol. – 2009. – V. 8. – P. 125
- 60.Apostolova L. G., Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease / L.G. Apostolova, G.G. Akopyan, N. Partiali, C.A. Steiner, R.A. Dutton, K.M. Hayashi, I.D. Dinov, A.W. Toga, J.L. Cummings, P.M. Thompson // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2007. – V. 24. – P. 91–97.

61. Azermai, M. Barriers to antipsychotic discontinuation in nursing homes: an exploratory study / M. Azermai, R.H. Vander Stichele, L. Van Bortel, M. Elseviers // *Aging Ment. Health.* – 2014. – V. 18. – P. 346–353.
62. Azermai, M. Dealing with behavioral and psychological symptoms of dementia: a general overview / M. Azermai // *Psychol. Res. Behav. Manag.* – 2015. – V. 8. – P. 181-185
63. Azermai, M. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms / M. Azermai, M. Petrovic, M.M. Elseviers, J. Bourgeois, L.M. Van Bortel, R.H.Vander Stichele // *Ageing Research Reviews.* – 2012. – V.11 (1). – P. 78-86.
64. Ballard, C. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations / C. Ballard, D. Neill, J. O'Brien, I.G. McKeith, P. Ince, R. Perry // *J Affect. Disord.* – 2000. – V.59(2). – P.97-106.
65. Ballard, C. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial / Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, et al // *BMJ.* – 2005. – V.330. – P.874.
66. Ballard, C. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease / C. Ballard, J. Waite // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006 – N1. – CD003476.
67. Ballard, C. Brief psychosocial therapy for the treatment of agitation in Alzheimer disease (the CALM-AD trial) / C. Ballard, R. Brown, J. Fossey, S. Douglas, P. Bradley, J. Hancock, I.A. James, E. Juszczak, P. Bentham, A. Burns, J. Lindesay, R. Jacoby, J. O'Brien, R. Bullock, T. Johnson, C. Holmes, R. Howard // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2009. – V. 17. – P. 726–733.
68. Ballinger, B.R. Cluster analysis of symptoms in elderly demented patients / B.R. Ballinger, A.H. Reid, B.B. Heathen // *Br. J Psychiatry.* – 1982. – V. 140. – P. 257-262.
69. Banerjee, S. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial / S.

- Banerjee, J. Hellier, M. Dewey, R. Romeo, C. Ballard, R. Baldwin, et al. // *Lancet*. 2011 – V. 378(9789) – P. 403-411.
70. Barak, Y. Donepezil for the treatment of behavioral disturbances in Alzheimer's disease: a 6-month open trial / Y. Barak, E. Bodner, H. Zemishlani et. al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2001. – V. 33. – P.237-241.
71. Bassiony, M.M. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: prevalence and clinical correlates / M.M. Bassiony, M.S. Steinberg, A. Warren, A. Rosenblatt, A.S. Baker, C.G. Lyketsos // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2000. – V. 15. – P. 99–107.
72. Bassiony, M.M. The relationship between delusions and depression in Alzheimer's disease / M.M. Bassiony, A. Warren, A. Rosenblatt, A. Baker, M Steinberg, C.D. Steele, J.E. Sheppard, C.G. Lyketsos // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2002. – V. 17. – P. 549–556.
73. Bergh, S. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial / S. Bergh , G. Selbæk , K. Engedal // *BMJ.* – 2012 – V. 344. – P. e1566.
74. Bhana, N. Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia / N. Bhana, C.M. Spencer // *Drugs Aging.* – 2000. – V. 16(6). – P. 451-471.
75. Blazer, D.G. Evidence for the diagnostic criteria of delirium: an update / D.G. Blazer, A.O. van Nieuwenhuizen // *Curr Opin Psychiatry.* – 2012. – V. 25(3). – P. 239-243.
76. Blennow, K.L. Clinical heterogeneity of probable Alzheimer's disease. / K.L. Blennow, A.Wallin // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 1992. – V.5(2). – P.106-113.
77. Boyle, P.A. Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease / P.A. Boyle, P.F. Malloy, S. Salloway, D.A. Cahn-Weiner, R. Cohen, J.L. Cummings // *Am. J Geriatr. Psychiat.* – 2003. – V. 11. – P. 214-221.

78. Brodaty, H. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia / H. Brodaty, D. Ames, J. Snowdon, M. Woodward, J. Kirwan, R. Clarnette, et al // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – V. 64. – P. 134-143.
79. Brodaty, H. Aggression in the elderly / H. Brodaty, L.F. Low // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – V. 64, Suppl 4. – P. 36-43.
80. Brodaty, H. Non-pharmacological management of apathy in dementia: a systematic review / H. Brodaty, K. Burns // *Am. J Geriatr. Psychiatry*. – 2012. – V. 20. – P. 549-564.
81. Brodaty, H. The Prince Henry Hospital dementia caregiver's training programme / H. Brodaty, M. Gresham, G. Luscombe // *Int. J Geriatr. Psychiatr.* – 1997. – V. 12. – P. 183-192.
82. Bruen, P.D. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease / P.D. Bruen, W.J. McGeown, M.F. Shanks, A. Venneri // *Brain*. – 2008. – V. 131(Pt9). – P. 2455–2463.
83. Burns, A. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease, I: disorders of thought content; II: disorders of perception / A. Burns, R. Jacoby, R. Levy // *Br. J Psychiatry*. – 1990. – V.157. – P.72–76.
84. Busner J. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice / J. Busner, S.D. Targum // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2007. – V. 4(7). – P. 28–37.
85. Campbell, N. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults-- a systematic evidence review / N. Campbell, M.A. Boustani, A. Ayub, G.C. Fox, S.L. Munger, C. Ott, O. Guzman, M. Farber, A. Ademuyiwa, R. Singh // *J Gen Intern Med*. – 2009. – V. 24(7). – P. 848-853
86. Caligiuri, M.P. Neuromotor abnormalities and risk for psychosis in Alzheimer's disease / M.P. Caligiuri, G. Peavy, D.P. Salmon, D.R. Galasko, L.J. Thal // *Neurology*. – 2003. – V. 6. – P. 954–958.

87. Carlyle, W. Aggression in the demented patient: a doubleblind study of loxapine versus haloperidol / W. Carlyle, R.J. Ancill, L. Sheldon // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1993. V.8. – P.103–108.
88. Casanova, M.F. Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia / M.F. Casanova, S.E. Starkstein, K.A. Jellinger // *Acta Neuropathol.* – 2011. – V.122. – P. 117–135.
89. Catterson, M.L. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology / M.L. Catterson, S.H. Preskorn, R.L. Martin // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 1997. – V.20(1). – P.205-218.
90. Cerejeira, J. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia / J. Cerejeira, L. Lagarto, E.B. Mukaetova-Ladinska // *Front. Neurol.* – 2012. – V. 3. – P. 73.
91. Chan, W.C. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients / W.C. Chan, L.C. Lam, C.N. Choy, V.P. Leung, S.W. Li, H.F. Chiu // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2001. – V.16. – P.1156-1162.
92. Chemerinski, E. Prevalence and correlates of aggressive behaviour in Alzheimer's disease / E. Chemerinski, G. Petracca, A. Tesón, L. Sabe, R. Leiguarda, S.E. Starkstein // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1998. – V.10(4). – P.421-425.
93. Chen, J.C. Stage-specific prevalence of behavioural symptoms in Alzheimer's disease in a multi-ethnic community sample / J.C. Chen, S. Borson, J.M. Scanlan // *American Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2000. – V.8(2). – P. 123–133.
94. Chen, P. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study / P. Chen, M. Ganguli, B.H. Mulsant, S.T. DeKosky // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – V. 56(3). – P. 261-266.

95. Chi, S. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management / S. Chi, J.T. Yu, M.S. Tan, L.J. Tan // *Alzheimers Dis.* – 2014. – V. 42 (3). – P. 739-755.
96. Chiu, M.J. Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia / M.J. Chiu, T.F. Chen, P.K. Yip, M.S. Hua, L.Y.J. Tang // *Formos. Med. Assoc.* – 2006. – V.105(7). – P.556-62.
97. Choi, A. N. Effects of group music intervention on behavioral and psychological symptoms in patients with dementia: a pilot-controlled trial / A.N. Choi, M.S. Lee, K.J. Cheong, J.S. Lee // *Int. J. Neurosci.* – 2009. – V. 119. – P. 471–481.
98. Clary, C. The safety of donepezil and sertraline for the management of behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease (abstract) / C. Clary, T. McRae, T. Griesing et al // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – V.3. – Suppl 1. – P.S267.
99. Cohen-Mansfield, J. Measurement of inappropriate behavior associated with dementia J. Cohen-Mansfield // *J. Gerontol. Nurs.* – 1999. – V. 25. – P. 42–51.
100. Cole MG. Delirium in elderly patients / M.G.Cole // *Am. J Geriatr Psychiatry.* – 2004. – V. 12(1). – P. 7-21.
101. Cooper, J.K. Relation of cognitive status and abnormal behaviors in Alzheimer's disease / J.K. Cooper, D. Mungas, P.G. Weiler // *J Am. Geriatr. Soc.* – 1990. – V. 38(8). – P. 867-870.
102. Covinsky, K.E. Envisioning better approaches for dementia care / K.E. Covinsky, C.B. Johnston // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – V.145(10). – P. 780-781.
103. Cummings, J.L. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study / J.L. Cummings, B. Koumaras, M. Chen, D. Mirski, Rivastigmine Nursing Home Study Team. // *Am. J Geriatr. Pharmacother.* – 2005. – V. 3(3). – P. 137-148.

104. Cummings, J. Psychosis in neurologic disease, neurobiology and pathogenesis / J. Cummings // *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* – 1992. – V. 5. – P. 144–150.
105. Cummings, J.L. Treatment of Alzheimer's disease: current and future therapeutic approaches / J.L. Cummings // *Rev. Neurol. Dis.* – 2004. – V. 1. – P. 60–69.
106. Cummings, J.L. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment / J.L. Cummings, E Schneider, P.N. Tariot, S.M. Graham // *Neurology.* – 2006. – V. 67. – P. 57–63.
107. Cummings, J.L. Depressive symptoms in Alzheimer disease: assessment and determinants / J.L. Cummings, W. Ross, J. Absher, J. Gornbein, L. Hadjiaghai // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 1995. – V. 9. – P. 87–93.
108. Cummings, J.L. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited / J.L. Cummings, D.L. Kaufer // *Neurology.* – 1996. – V. 47. – P. 876–883.
109. Cummings, J.L. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type / J.L. Cummings, B. Miller, M.A. Hill, et al // *Arch. Neurol.* – 1987. – V. 44. – P. 389–393.
110. Cummings, J.L. Organic delusions / J.L. Cummings // *Br. J Psychiatry.* – 1985. – V. 146. – P. 184–197.
111. Cummings, J.L. Physostigmine ameliorates the delusions of Alzheimer's disease / J.L. Cummings, D.G. Gorman, J. Shapira // *Biol Psychiatry.* – 1993. – V. 33(7). – P. 536–541.
112. Cummings, J.L. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia / J.L. Cummings, M. Mega, K. Gray, S. Rosenberg-Thompson, D.A. Carusi, J. Gornbein // *Neurology.* – 1994. – V. 44(12). – P. 2308–2314.
113. Cummings, J.L. The relationship between donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease / J.L. Cummings, J.A.

- Donohue, R.L. Brooks // *Am. J Geriatr. Psychiatry.* – 2000. – V.8. – P. 134-140.
- 114.Cummings, J.L. The role of cholinergic agents in the management of behavioural disturbances in Alzheimer's disease / J.L. Cummings // *Int. J Neuropsychopharmacol.* – 2000. – V.3(7). – P.21-29.
- 115.Cummings, JL. Reduction of behavioural disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease / J.L. Cummings, L. Schneider, P.N. Tariot, P.R. Kershaw, W. Yuan // *Am. J Psychiatry.*– 2004. – V. 161(3). – P. 532-538.
- 116.Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions / Y. Dauvilliers // *Sleep Med.* – 2007. – V. 4, Suppl 4. – P.27–S34.
- 117.De Deyn, P.P. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia / P.P. De Deyn, K. Rabheru, A. Rasmussen, J.P. Bocksberger, P.L. Dautzenberg, S. Eriksson, et al // *Neurology.* – 1999. – V.53. – P.946-955.
- 118.DeDeyn, P.P. Control of aggression in patients with dementia: efficacy and safety of risperidon / P.P. DeDeyn, I.R. Katz // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2000. – V.15. – P.14-22.
- 119.De Smedt, G. Clinical expert report of risperidone in the treatment behavioural disturbances in patients with dementia / G. De Smedt, P. Lemmens, V. Wyffels et al // Beerse: Janssen Research Foundation. –1997. – Clinical Trial Report no. R-64766.
- 120.Della Sala, S. Variables linked to psychotic symptoms in Alzheimer's disease / S. Della Sala, A. Francescani, S. Muggia, H. Spinnler // *Eur. J Neurol.* – 1998. – V. 5. – P. 553–560;
- 121.Delrieu, J.Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease. Role of pharmacotherapy / J. Delrieu, A. Piau, C. Caillaud et al. // *CNS Drugs.* – 2011. – V.25. – P.213-226

122. Deutsch, L.H. Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease. L.H. Deutsch, F.W. Bylsma, B.W. Rovner, C. Steele, M.F. Folstein // *Am. J Psychiatry*. – 1991. – V. 148. – P.1159–1163.
123. Devanand, D.P. A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimer's disease / D.P. Devanand, H. Sackeim, R.P. Brown // *Arch. Neurol.* – 1989. V.46. – P. 854–857.
124. Devshi, R. Prevalence of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Individuals with Learning Disabilities / R. Devshi, S. Shaw, J. Elliott-King, E. Hogervorst, A. Hiremath, L. Velayudhan, S. Kumar, S. Baillon, S. Bandelow // *Diagnostics (Basel)*. 2015. 5(4). 564-76.
125. Donnelly, M.L. Behavioral and psychological disturbances in Alzheimer disease: Assessment and treatment / M.L. Donnelly // *BCM J.* – 2005. – V. 47(9). – P. 487-493
126. D'Onofrio, G. Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients / G. D'Onofrio, D. Sancarlo, F. Panza, M. Copetti, L. Cascavilla, F. Paris, D. Seripa, M.G. Matera, V. Solfrizzi, F. Pellegrini, A. Pilotto // *Curr. Alzheimer Res.* – 2012. – V.9(6). – P.759-771.
127. Donovan, N.J. Regional Cortical Thinning Predicts Worsening Apathy and Hallucinations Across the Alzheimer Disease Spectrum / N.J. Donovan, L.P. Wadsworth, N. Lorus, J.J. Locascio, D.M. Rentz, K.A. Johnson, R.A. Sperling, G.A. Marshall // *Am. J Geriatr. Psychiatry*. – 2014. – V. 22(11). – P. 1168-1179.
128. Drevets, W.C. Psychotic symptoms and the longitudinal course of Alzheimer's disease / W.C. Drevets, E.H. Rubin // *Biol. Psychiatry*. – 1989. – V. 25. – P.39-48.
129. Drye, L.T. Citalopram for agitation in Alzheimer's disease: design and methods / L.T. Drye, Z. Ismail, A.P. Porsteinsson, P.B. Rosenberg, D. Weintraub, C. Marano, G. Pelton, C. Frangakis, P.V. Rabins, C.A. Munro, C.L. Meinert, D.P. Devanand, J. Yesavage, J.E. Mintzer, L.S. Schneider, B.G.

- Pollock, C.G. Lyketsos ; CitAD Research Group // *Alzheimer's Dement.* 2012. – V. 8(2). – P. 121-130.
130. Eggermont, L.H. Psychotropic medication use and cognition in institutionalized older adults with mild to moderate dementia / L.H. Eggermont, K. de Vries, E.J. Scherder // *International Psychogeriatrics.* – 2009. – V.21. – P. 286-294
131. Emanuel, J.E. Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study / J.E. Emanuel, O.L. Lopez, P.R. Houck, J.T. Becker, E.A. Weamer, M.A. Demichele-Sweet, L. Kuller, R.A. Sweet // *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2011. – V.19. – P.160–168.
132. Ereshefsky, L. Pharmacological profile of risperidone / L. Ereshefsky, S. Lacombe // *Can. J Psychiatry.* – 1993. – V.38. – Suppl. 3. – P.80-88.
133. Fabbrini, G. Tardive dyskinesias in the elderly / G. Fabbrini, P. Barbanti, C. Aurilia // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2001. – V. 16. – P. 19–23.
134. FDA Public Health Advisory: Deaths With Antipsychotics in Elderly Patients With Behavioral Disturbances. Washington, DC, FDA, April 11, 2005
135. Feldman, H. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease / H. Feldman, S. Gauthier, J. Hecker, et al // *Neurology.* – 2001. – V. 57. – P.613-620.
136. Feldman, H. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. / H. Feldman, S. Gauthier, J. Hecker, B. Vellas, Y. Xu, J.R. Ieni, E.M. Schwam, Donepezil MSAD Study Investigators Group // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2005. – V. 20. – P. 559–569.
137. Ferri, C. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study / C. Ferri, V. Prince, C. Brayne et al. // *Lancet.* – 2005. – V.366. – P. 2112-2117.
138. Fick, D.M. Delirium superimposed on dementia: a systematic review / D.M. Fick, J.V. Agostini, S.K. Inouye // *J Am. Geriatr. Soc.* – 2002. – V. 50. – P. 1723-1732.

139. Finkel, S. Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). / S. Finkel // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2000. – V. 15. – P. 2-4;
140. Finnamore, T. The use of Dementia Care Mapping in people with a learning disability and dementia. / T. Finnamore, S. Lord // *J. Intell. Disabil.* – 2007. – V.11. – P.157–166.
141. Flynn, F.G. Delusions in dementia syndromes: investigation of behavioral and neuropsychological correlates / F.G. Flynn, J.L. Cummings, J. Gornbein // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1991. – V. 3. – P. 364–370.
142. Folstein, M.F. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh. // *J Psychiatr Res.* – 1975. – V. 12(3). P. 189-198
143. Förstl, H. Neuropathological correlates of behavioural disturbance in confirmed Alzheimer's disease / H. Förstl, A. Burns, R. Levy, N. Cairns, P. Luthert, P. Lantos // *Br. J Psychiatry.* – 1993. – V. 163. – P. 364-368.
144. Fossey, J. The disconnect between evidence and practice: a systematic review of person-centred interventions and training manuals for care home staff working with people with dementia / J. Fossey, S. Masson, J. Stafford, V. Lawrence, A. Corbett, C. Ballard // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2014. – V.29. – P.797–807.
145. Fraker, J. The role of the occupational therapist in the management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings / J. Fraker, H.C. Kales, M. Blazek, J. Kavanagh, L.N. Gitlin // *Occup. Ther. Health. Care.* – 2014. – V. 28(1). – P. 4-20.
146. Francis, P.T. Altered Glutamate Neurotransmission and Behaviour in Dementia: Evidence from Studies of Memantine / P.T. Francis // *Current Molecular Pharmacology.* – 2009. – V. 2. – P. 77-82.
147. Frölich, L. Therapy of Alzheimer dementia. Current status and prospects / L. Frölich, F. Padberg, T. Kratzsch, K. Maurer, H.J. Möller, H. Hampe // *MMW Fortschr. Med.* – 2000 – V.142(25). – P.30-34.

148. Fujikawa, T. Quetiapine treatment for behavioral and psychological symptoms in patients with senile dementia of Alzheimer type / T. Fujikawa, T. Takahashi, A. Kinoshita, H. Kajiyama, A. Kurata, H. Yamashita, et al // *Neuropsychobiology*. – 2004. – V.49. – P.201-204.
149. Gauthier, S. EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease / S. Gauthier, A. Juby, B. Rehel, R. Schecter // *Int J Clin Pract*. – 2007. – V. 61(6). – P. 886-895.
150. Gauthier, S. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis / S. Gauthier, H. Loft, J. Cummings // *Int. J Geriatr Psychiatry*. – 2008. – V. 23. – P. 537–545.
151. Gauthier, S. Management of behavioural problems in Alzheimer's disease / S. Gauthier, J. Cummings, C. Ballard, H. Brodaty, G. Grossberg, P. Robert, C. Lyketsos // *Int. Psychogeriatr*. – 2010 – V. 22 – P. 346–372.
152. Gelinas, I. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the Disability Assessment for Dementia / I. Gelinas, L. Gauthier, M. McIntire, S. Gauthier // *Am. J. Occup. Ther*. – 1999. – V. 53. – P. 471-483.
153. Gerritsen, D.L. Down and drowsy? Do apathetic nursing home residents experience low quality of life? / D.L. Gerritsen, K. Jongenelis, N. Steverink, M.E. Ooms, M.W. Ribbe // *Aging Ment. Health*. – 2005. – V.9. – P.135-141.
154. Gitlin, L.N. Nonpharmacologic management of behavioural symptoms in dementia / L.N. Gitlin, H.C. Kales, C.G. Lyketsos // *JAMA*. – 2012. – V.308(19). – P. 2020-2029.
155. Goldberg, R.J. Risperidone for dementia-related disturbed behaviour in nursing home residents: a clinical experience / R.J. Goldberg, J. Goldberg // *Int. Psychogeriatr*. – 1997. – V.9 – P.65-68.
156. Gormley, N. Clinical predictors of aggressive behavior in Alzheimer's disease / N. Gormley, M.R. Rizwan, S. Lovestone // *Int. J Geriatr. Psychiatry*. – 1998. – V. 139. – P. 109–115.

157. Gormley, N. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease / N. Gormley, M.R. Rizwan // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 1998. – V. 13. – P. 410–414.
158. Gottfries, C.G. Alzheimer's disease. A critical review / C.G. Gottfries // *Compr. Gerontol C.* – 1988. – V. 2(1). – P. 47-62.
159. Gottlieb, G.L. Depot neuroleptics in the treatment of behavioural disorders in patients with Alzheimer's disease / G.L. Gottlieb, T.W. McAllister, R.C. Gur // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 1988. – V.36. – P.619-621.
160. Grad, R. Benzodiazepines for insomnia in community-dwelling elderly: a review of benefit and risk / R. Grad // *The Journal of family practice.* – 1995. – V. 41(5). – P.473-481.
161. Grossberg, G.T. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors / G.T. Grossberg, F. Manes, R.F. Allegri, L.M. Gutiérrez-Robledo, S. Gloger, L. Xie, X.D. Jia, V. Pejović, M.L. Miller, J.L. Perhach, S.M. Graham // *CNS Drugs.* – 2013. – V. 27(6). – P. 469-478.
162. Guetin, S. Impact of music therapy on anxiety and depression for patients with Alzheimer's disease and on the burden felt by the main caregiver (feasibility study). S. Guetin, F. Portet, M.C. Picot, C. Defez, C. Pose, J.P. Blayac, J. Touchon // *Encephale.* – 2009. – V. 35(1). – P. 57-65.
163. Guy, W. Clinical Global Impressions Scale (CGI) / W. Guy // *In Handbook of Psychiatric Measures* / Ed.: A.J. Rush. – Washington DC, American Psychiatric Association, 2000. – P. 100-102.
164. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition / V. Hachinski // *Vascular dementia: etiological, pathogenetic, clinical and treatment aspects* / Ed. L.A. Carlson.- Basel: Elsevier, 1994. – P. 2-4.
165. Harvey, AT. Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. Part II. / A.T. Harvey, S.H. Preskorn // *J Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – V. 16(5). – P. 345-355.

166. Haupt, M. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: results from a two-year longitudinal study / M. Haupt, B. Romero, A. Kurz // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 1996. – V. 11. – P. 965–972.
167. Henry, G. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence / G. Henry, D. Williamson, R.R. Tampi // *Am. J Alzheimers Dis. Other Demen.* – 2011. – V. 26(3). – P.169-183.
168. Herrmann, N. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents / N. Herrmann, M. Mamdani, K.L. Lanctôt // *Am. J Psychiatry.* – 2004. – V. 61. – P. 1113–1115.
169. Herrmann, N. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials / N. Herrmann, K. Rabheru, J. Wang, C. Binder // *Am. J Geriatr. Psychiatry.* – 2005. – V.13. – P. 527–534.
170. Herrmann, N. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012 / N. Herrmann, K.L. Lanctôt, D.B. Hogan // *Alzheimers Res. Ther.* – 2013. – V. 5. – Suppl 1. – P. S5.
171. Herrmann, N. The contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care / N. Herrmann, K.L. Lanctôt, R. Sambrook, N. Lesnikova, R. Hébert, P. McCracken, A. Robillard, E. Nguyen // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2006. – V. 21. – P. 972–976.
172. Hien Le, T.T. Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities / T.T. Hien Le, R.G. Cumming, I.D. Cameron, J.S. Chen, S.R. Lord, L.M. March, J. Schwarz, D.G. Le Couteur, P.N. Sambrook // *J Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – V. 53(8). – P. 1290-1295.
173. Hirono, N. Factors associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease / N. Hirono, E. Mori, M. Yasuda, Y. Ikejiri, T. Imamura, T. Shimomura, M. Ikeda, M. Hashimoto, H. Yamashita // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1998. – V. 64. – P. 648–652.

174. Hirono, N. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease / N. Hirono, E. Mori., K. Ishii, Y. Ikejiri, T. Imamura, T. Shimomura, M. Hashimoto, H. Yamashita, M. Sasaki // *Neurology*. – 1998. – V. 50. – P. 380–383.
175. Holmes, C. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease / C. Holmes, D. Wilkinson, C. Dean, S. Vethanayagam, S. Olivieri, A. Langley, N.D. Pandita-Gunawardena, F. Hogg, C. Clare, J. Damms // *Neurology*. – 2004. – V. 63. – P. 214–219.
176. Hölttä, E.H. Psychotic symptoms of dementia, their relationship with delirium and prognostic value / E.H. Hölttä, M.-L. Laakkonen, J.V. Laurila, T.E. Strandberg, R.S. Tilvis, K.H. Pitkälä // *European Geriatric Medicine*. – 2015. – V. 6(3). – P. 257–261.
177. Hope, T. Natural history of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study / T. Hope, J. Keene, C.G. Fairburn, R. Jacoby, R. McShane // *Br. J. Psychiatry*. – 1999. – V. 174. – P. 39–44.
178. Hosia-Randell, H. Use of psychotropic drugs in elderly nursing home residents with and without dementia in Helsinki, Finland / H. Hosia-Randell, K. Pitkälä // *Drugs Aging*. – 2005. – V. 22(9). – P. 793-800.
179. Hwang, J.P. Psychotic symptoms in psychiatric in-patients with dementia of the Alzheimer and vascular types / J.P. Hwang, C.H. Yang, S.J. Tsai, K.M. Liu // *Chin Med J*. – 1996. – V. 58. – P. 35–39.
180. Irizarry, M.C. Risperidone treatment of behavioral disturbances in outpatients with dementia / M.C. Irizarry, S.N. Ghaemi, E.R. Lee-Cherry, et al // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. – 1999. – V.11(3). – P.336-342.
181. Ismail, Z. Neurobiology of delusions in Alzheimer's disease / Z. Ismail, M.Q. Nguyen, C.E. Fischer, T.A. Schweizer, B.H. Mulsant, D. Mamo // *Curr. Psychiatry Rep*. – 2011. – V. 13. – P. 211–218.
182. Jacoby, R. Computed tomography in the elderly: senile dementia diagnosis and functional impairment / Jacoby R, Levy R // *Br. J Psychiatry*. – 1980. – V.136. – P. 256–269.

183. Jarrett, P.G. Illness presentation in elderly patients / P.G. Jarrett, K. Rockwood, D. Carver et al // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – V. 155. – P. 1060–1064.
184. Jeste, D. V. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome / D. V. Jeste, S. I. Finkel // *American Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2000. – V. 8. – P. 29–34.
185. Jeste, D.V. Research agenda for DSM-V: diagnostic categories and criteria for neuropsychiatric syndromes in dementia / D.V. Jeste, T.W. Meeks, D.S. Kim, G.S.J. Zubenko // *Geriatr. Psychiatry. Neurol.* – 2006. – V. 19. – P. 160–171.
186. Jones, R.W. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease / R.W. Jones, A. Bayer, F. Inglis, A. Barker, R. Phul // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2007. – V. 22(3). – P.258-262.
187. Jorm, A.F. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias / A.F. Jorm // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 1991. – V.240. – P. 218–222
188. Jost, B.C. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study / B.C. Jost, G.T.Grossberg // *J Am. Geriatr. Soc.* – 1996. – V.44(9). – P. 1078-1081.
189. Kales, H.C. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia / H.C. Kales, H.M. Kim, K. Zivin, M. Valenstein, L.S. Seyfried, C. Chiang, F. Cunningham, L.S. Schneider, F.C. Blow // *Am. J Psychiatry.* – 2012. – V. 169(1). – P.71-79.
190. Kaplan, B. Alpha-synuclein: its biological function and role in neurodegenerative diseases / B. Kaplan, V. Ratner, E.J. Haas // *Mol. Neurosci.* – 2003. – V. 20(2). – P. 83-92.
191. Katz, I. 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 / I. Katz, P.P. de Deyn, J. Mintzer, A. Greenspan, Y. Zhu, H. Brodaty // *Int. J Geriatr. Psychiatry*. – 2007. – V. 22(5). – P. 475-484.
192. Katz, I.R. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial / I.R. Katz, D.V. Jeste, J.E. Mintzer, C. Clyde, J. Napolitano, M. Brecher, et al // *J Clin. Psychiatry*. – 1999. – V.60. – P.107-115.
193. Kaufer, D.I. Response of behavioural symptoms in Alzheimer's disease to tacrine [abstract] / D.I. Kaufer, J.L. Cummings // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. – 1995. – V.7. – P.397.
194. Kessing, L.V. Treatment with antidepressants in patients with dementia--a nationwide register-based study / L.V. Kessing, M. Harhoff, P.K.Andersen // *Int Psychogeriatr*. – 2007. – V. 19(5). 902-913.
195. Kihlgren, M. Long-term influences on demented patients in different caring milieus, a collective living unit and a nursing home: a descriptive study / M. Kihlgren, G. Brane, I. Karlsson, D. Kuremyr, P. Leissner, A. Nordberg // *Dementia*. – 1992. V.3. – P. 342-349.
196. Kloszewska, I. Incidence and relationship between behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease / I. Kloszewska // *Int.J Psychiatry*. – 1998. – V. 13. – P. 785–792.
197. Knal, V.A. The relationship between senile dementia (Alzheimer type) and depression / V.A. Knal // *Can. J Psychiatry*. – 1983. – V. 28. – P.304-306.
198. Knesevich, J.W. Preliminary report on affective symptoms in the early stages of senile dementia of the Alzheimer type / J.W. Knesevich, R.L. Martin, L. Berg, et al // *Am. J Psychiatry*. – 1983. – V. 140. – P.233-235.
199. Koppel, J. Optimal treatment of Alzheimer's disease psychosis: challenges and solutions / J. Koppel, B.S. Greenwald // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2014. – V. 10. – P. 2253–2262.
200. Koppel, J. Psychotic Alzheimer's disease is associated with gender-specific tau phosphorylation abnormalities / J. Koppel, C. Acker, P. Davies, O.L. Lopez, H. Jimenez, M. Azose, B.S. Greenwald, P.S. Murray, C.M. Kirkwood,

- J. Kofler, R.A. Sweet // *Neurobiol. Aging.* – 2014. – V. 35(9). – P. 2021-2028.
201. Kotrla K.J. Clinical variables associated with psychosis in Alzheimer's disease / K.J. Kotrla, R.C. Chacko, R.G. Harper, R. Doody // *Am. J Psychiatry.* – 1995. – V. 152. – P. 1377–1379.
202. Kozman, M.N. Pharmacological management of behavioural and psychological disturbance in dementia / M.N. Kozman, J. Wattis, S. Curran // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 2006. – V. 21. – P. 1–12.
203. Kurita, A. Relationship between cognitive status and behavioral symptoms in Alzheimer's disease and mixed dementia / A. Kurita, J.P. Blass, K.A. Nolan, R.S. Black, H.T. Thaler // *J Am. Geriatr. Soc.* – 1993. V.41(7). – P.732-736.
204. Kurz, A. «BPSSD»: Verhaltens-störungen bei Demenz. Ein neues diagnostisches und therapeutisches Konzept? / A. Kurz // *Der Nervenarzt.* – 1998. – V. 69(3). – P.269-273.
205. Lanari, A. Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease / A. Lanari, F. Amenta, G. Silvestrelli, D. Tomassoni, L. Parnetti // *Mech. Ageing Dev.* – 2006. – V.127. – P.158–165.
206. Lanctôt, K.L. A SPECT study of apathy in Alzheimer's disease / K. L. Lanctôt, S. Moosa, N. Herrmann, F.S. Leibovitch, L. Rothenburg, A. Cotter, S.E. Black // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2007. – V. 24. – P. 65–72.
207. Lanctôt, K.L. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia / K.L. Lanctôt, T.S. Best, N. Mittmann, B.A. Liu, P.I. Oh, T.R. Einarson, C.A. Naranjo // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – V. 59(10). – P. 550-561.
208. Landes, AM. Apathy in Alzheimer's disease / A.M. Landes, S.D. Sperry, M.E. Strauss, D.S. Geldmacher // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2001. – V.49(12). – P.1700–1707.
209. Laurila, J.V. Detection and documentation of dementia and delirium in acute geriatric wards. / J.V. Laurila, K.H. Pitkala, T.E. Strandberg, R.S. Tilvis // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2004. – V. 26(1). – P. 31-35.

210. Lauter H. On the clinical study and psychopathology of Alzheimer's disease. Demonstration of 203 pathologically-anatomically verified cases / H. Lauter // Psychiatr Clin (Basel). – 1968. – V. 1(2). P.85-108.
211. Lawlor, B. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia / B. Lawlor // Br. J. Psychiatry. – 2002. – V. 181(6). – P.463-465.
212. Lawlor, B. The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia / B. Lawlor // Int J Geriatr Psychiatry. – 1997. – V. 12. – P. 519-527.
213. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living / Lawton MP, Brody EM // Gerontologist. –1969. – V. 9. – P.179-186.
214. Lazarus, L.W. Frequency and presentation of depressive symptoms in patients with primary degenerative dementia / L.W. Lazarus, N. Newton, B. Cohler, et al // Am. J Psychiatry. – 1987. – V. 144. – P.41-45.
215. Lee, H.B. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues / H.B. Lee, C.G. Lyketsos // Biol. Psychiatry. – 2003. – V.54. – P.353–362.
216. Lee, K.J. Quetiapine versus olanzapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease / K.J. Lee, H. Kim // Alzheimer's & Dementia. – 2010 – V. 6, Issue 4. – P. S550
217. Lee, P.E. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review / P.E. Lee, S.S. Gill, M. Freedman, et al // BMJ. – 2004. – V.329 – P.75.
218. Lemmens, P. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms / P. Lemmens, M. Brecher, B. Van-Baelen // Acta Psychiatr. Scand. –1999. – V.99. – P.160-170.
219. Lerner, A.J. Concomitants of visual hallucinations in Alzheimer's disease / A.J. Lerner, E. Koss, M.B. Patterson, R.L. Ownby, P. Hedera, R.P. Friedland, P.J.Whitehouse // Neurology. – 1994. – V. 44(3, part 1). – P.523–527.

220. Levy, M.L. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease / M.L. Levy, J.L. Cummings, L.A. Fairbanks, D. Bravi, M. Calvani, A. Carta // *Am. J Psychiatry*. – 1996. – V. 153. – P.1438–1443.
221. Lindau, M. Cognitive and behavioral differentiation of frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer's type and Alzheimer's disease / M. Lindau, O. Almkvist, S.E. Johansson, L.O. Wahlund // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 1997. – V. 96. – P. 205-213.
222. Lindsay, J. New developments in long-term care for people with dementia: The Domus Philosophy. In: Eighth Congress of the International Psychogeriatric Association (IPA), Jerusalem, Israel. Book of Abstracts, 1997 S5
223. Lipowski ZJ. Organic mental disorders and DSM-IV / Z.J. Lipowski // *Am J Psychiatry*. – 1990. – V. 147(7). – P. 947.
224. Lonergan, E. Antipsychotics for delirium / E. Lonergan, A.M. Britton, J. Luxenberg, T. Wyller // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – V.18(2). – CD005594.
225. Lonergan, E. Haloperidol for agitation in dementia / E. Lonergan, J. Luxenberg, J. Colford // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – V.2. – CD002852.
226. Lyketsos C.G. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment results from the cardiovascular health study / C.G. Lyketsos, O. Lopez, B. Jones, A. Fitzpatrick et al // *JAMA*. – 2002. – V. 288. – P.1475–1483;
227. Lyketsos, C.G. An evidence-based proposal for the classification of neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease / C.G. Lyketsos, P.V. Rabins PV, J.C.S.Breitner // *Int J Geriatr Psychiatry* .2001. – V. 16. – P. 1037–1042.
228. Lyketsos, C.G. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging / C.G. Lyketsos, M.

- Steinberg, J.T. Tschanz, M.C. Norton, D.C. Steffens, J.C. Breitner // *Am J Psychiatry.* – 2000. – V.157. – P.708-714.
229. Lyketsos, C.G. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study / C.G. Lyketsos, J.M. Sheppard, M. Steinberg, J.A. Tschanz, M.C. Norton, D.C. Steffens, J.C. Breitner // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2001. – V.16. – P.1043 -1053.
230. Lyketsos, C.G. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression / C.G. Lyketsos, C. Steele, E. Galik, A. Rosenblatt, M. Steinberg, A. Warren, J.M. Sheppard // *Am. J. Psychiat.* – 1999. – V.156. – P.66-71.
231. Lyketsos, C.G. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS / C.G. Lyketsos, L. DelCampo, M. Steinberg, Q. Miles, C.D. Steele, C. Munro, A.S. Baker, J.M. Sheppard, C. Frangakis, J. Brandt, P.V. Rabins // *Arch Gen Psychiatry.* – 2003. – V. 60(7). – P. 737-746.
232. Madhusoodanan, S. Pharmacological management of behavioural symptoms associated with dementia / S. Madhusoodanan, M.B. Ting // *World J Psychiatry.* – 2014 – V. 4(4). – P.72-79.
233. Majic, T. The pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms of dementia: a cross-sectional study in 18 homes for the elderly in Berlin. / T. Majic, J.P. Pluta, T. Mell, M.C. Aichberger, Y. Treusch, H. Gutzmann, et al. // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2010. – V.107. – P.320-327.
234. Margallo-Lana, M. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments / M. Margallo-Lana, A. Swann, J. O'Brien, et al. // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2001. – V. 16(1). – P. 39-44.
235. Margiotta, A. Clinical characteristics and risk factors of delirium in demented and not demented elderly medical inpatients / A. Margiotta, A. Bianchetti, P. Ranieri, M. Trabucchi // *J Nutr Health Aging.* – 2006. – V. 10(6). – P. 535-539.

236. Marshall, G. A. Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease / G.A. Marshall, L. Monserratt, D. Harwood, M. Mandelkern, J.L. Cummings, D.L. Sultzer // *Arch. Neurol.* – 2007. – V. 64. – P. 1015–1020.
237. Massoud, F. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease / F. Massoud, S. Gauthier // *Curr Neuropharmacol.* – 2010. – V. 8. – P. 69–80.
238. McCurry, S.M. Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients / S.M. McCurry, R.G. Logsdon, L. Teri, L.E. Gibbons, W.A. Kukull, J.D. Bowen, W.C. McCormick, E.B. Larson // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 1999.- V. 12. – P. 53-59.
239. McCurry, S.M. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial / S.M. McCurry, L.E. Gibbons, R.G. Logsdon, et al // *J Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – V.53. – P.793-802.
240. McKeith, I. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders / I. McKeith, J. Cummings // *Lancet Neurol.* – 2005. – V.4. – P. 735–742.
241. McKhann, G. 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 / G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, et al. // *Neurology.* – 1984. – V.146. – P. 939-944.
242. McIlroy, S. Neurobiology and genetics of behavioural syndromes of Alzheimer's disease / S. McIlroy, D. Craig // *Curr. Alzheimer Res.* – 2004. – V. 1(2). – P. 135-142.
243. McManus, D.Q. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. Seroquel Trial 48 Study Group / D.Q. McManus, L.A. Arvanitis, B.B. Kowalczyk // *J Clin. Psychiatry.* – 1999. – V. 60(5). – P. 292-298.

244. Meagher, D.J. Delirium phenomenology illuminates pathophysiology, management, and course / D.J. Meagher, P.T.Trzepacz // *J Geriatr. Psychiatry. Neurol.* – 1998. – V. 11(3). – P.150-156.
245. Meagher, D.J. Motoric subtypes of delirium / D.J. Meagher, P.T. Trzepacz // *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* – 2000. – V. 5(2). – P. 75-85.
246. Meagher, D.J. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium / D.J. Meagher, D. O'Hanlon, E. O'Mahony, P.R. Casey, P.T. Trzepacz // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2000. – V. 12(1). – P. 51-56.
247. Mega, M.S. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease / M.S. Mega, D.M. Masterman, S.M. O'Connor, T.R. Barclay, J.L. Cummings // *Arch Neurol.* – 1999. – V. 56(11). – P. 1388-1393.
248. Mega, M.S. The spectrum of changes in Alzheimer's disease / M.S. Mega, J.L. Cummings, T. Fiorello, J. Gornbein // *Neurology.* – 1996. – V. 46. – P. 130-135.
249. Merriam, A.E. The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease / A.E. Merriam AE, M.K. Aronson MK, P. Gaston P. et al: // *J Am Geriatr Soc.* – 1988. – V. 36. – P. 7–12.
250. Miyamoto, Y. Formal caregiver burden in dementia: impact of behavioral and psychological symptoms of dementia and activities of daily living / Y. Miyamoto, H. Tachimori, H. Ito H. // *Geriatr. Nurs.* – 2010. – V. 31. – P. 246–253.
251. Morris, J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules / J.C. Morris // *Neurology.* – 1993 – V. 43(11). – P. 2412-414.
252. Mulin, E. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice / E. Mulin, E. Leone, K. Dujardin, M. Delliaux, D.B. Leentjen, O. Tible, L. Agüera-Ortiz, R.S. Osorio, J. Yessavage, D. Dachevsky, F.R. Verhey, A.J.Cruz Jentoft, O. Blanc, P.M. Llorca, P.H. Robert // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2011. – V. 26. – P. 158–165.

253. Murman, D.L. The economic impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: can drugs ease the burden? / D.L. Murman, C.C.Colenda // *Pharmacoeconomics*. – 2005. – V. 23(3). – P.227-242.
254. Murray, P.S. Psychosis in Alzheimer's disease / P.S. Murray, S. Kumar, M.A. Demichele-Sweet, R.A. Sweet // *Biol. Psychiatry*.– 2014. – V. 75(7). – P. 542-552.
255. Nambudiri, D.E. Age and psychosis in degenerative dementia. / D.E. Nambudiri, J.P. Teusink, L. Fensterheim, R.C. Young // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 1997. – V. 12. – P. 11–14.
256. Neil, W. Carer burden in dementia – Assessing the impact of behavioural and psychological symptoms via self-report questionnaire / W. Neil, B. Peter // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2008. – V.23. – P.60–64.
257. Nitsch, R.M. Serotonin 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion / R.M. Nitsch, M. Deng, J.H. Growdon, R.J. Wurtman // *Biol. Chem*. – 1996. – V. 271(8). – P. 4188-4194.
258. Nyth A.L., Gottfries C.G. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study / Nyth A.L., Gottfries C.G. // *Br. J Psychiatry*. – 1990. – V.157. – P. 894-901.
259. O'Connor, D.W. Psychosocial treatments of psychological symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards / D.W. O'Connor, D. Ames, B. Gardner, M. King // *Int. Psychogeriatr*. – 2009. – V.21(2). – P. 241-251.
260. Olin, J.T. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease / J.T. Olin, L.S. Fox, S. Pawluczyk, N.A. Taggart, L.S. Schneider // *Am. J Geriatr. Psychiatry*. – 2001. – V. 9(4). – P. 400-405.
261. Olin, J.T. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background / J.T. Olin, I.R. Katz, B.S. Meyers, L.S. Schneider, B.D. Lebowitz // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2002. – V. 10(2). – P. 129-141.

262. Ostling, S. Psychotic symptoms in a population-based sample of 85-year-old individuals with dementia / S. Ostling, D. Gustafson, K. Blennow, A. Börjesson-Hanson, M. Waern // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 2011. – V. 24. – P.3-8.
263. Ouslander, J. Consensus statement on improving the quality of mental health care in US nursing homes: Management of depression and behavioral symptoms associated with dementia / J. Ouslander, S. Bartels, C. Beck, N. Beecham, S. Burger, T. Clark, et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2003. – V.51(9). – P.1287–1298.
264. Overall, J.E. The brief psychiatric rating scale / Overall J.E., Gorham D.R. // *Psychological Reports.* – 1962. – V. 10. – P. 799-812.
265. Ownby, R.L. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis / R.L. Ownby, E. Crocco, A. Acevedo, V. John, D. Loewenstein // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – V. 63(5). – P.530-538.
266. Panisset, M. Severe impairment battery. A neuropsychological test for severely demented patients / M. Panisset, M. Roudier, J. Saxton, F. Boller // *Arch. Neurol.* – 1994. – V. 51. – P.41-45.
267. Patterson, M.B. Assessment of behavioral and affective symptoms in Alzheimer's disease / M.B. Patterson, A.H. Schnell, R.J. Martin, M.F. Mendez, K.A. Smyth, P.J. Whitehouse // *Neurology.* – 2000. – V. 54. – P.1965–1971.
268. Paulsen, J.S. Neurobehaviors and psychotic symptoms in Alzheimer's disease / J.S. Paulsen, R.E. Ready, J.C. Stout, D.P. Salmon, L.J. Thal, I. Grant, D.V. Jeste // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2000. – V. 6(7). – P. 815-820.
269. Pearlson, G.D. Association between family history of affective disorder and the depressive syndrome of Alzheimer's disease / G.D. Pearlson, C.A. Ross, W.D. Lohr, et al. // *Am J Psychiatry.* – 1990. – V. 147(4). – P. 452-456.
270. Petracca, G. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease / G. Petracca, A. Teson, E.

- Chemerinski, R. Leiguarda, S.E. Starkstein // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 1996. – V. 8. – P. 270–275.
271. Petracca, G.M. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with alzheimer's disease / G.M. Petracca, E. Chemerinski, S.E.Starkstein // *Int Psychogeriatr.* – 2001. – V. 13. – P. 233–240.
272. Petry, S. Personality alterations in dementia of the Alzheimer type / S. Petry, J.L. Cummings, M.A. Hill, J. Shapira // *Arch Neurol.* – 1988 – V. 45(11). – P. 1187-1190.
273. Piacente, G.J. Aggression / G.J. Piacente // *Psychiatric Clinics of North America.* – 1986. – V. 9(2). – P. 329-339.
274. Pickar D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia / D. Pickar // *Lancet.* – 1995. - V. 345. – P. 557-561.
275. Pinheiro, D. Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) / D. Pinheiro // *Encephale.* – 2008. – V. 34(4). – P.409-415.
276. Pinto, T. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type / T. Pinto, K. L. Lanctôt, N. Herrmann // *Ageing Res. Rev.* – 2011. – V.10. – P. 404–412.
277. Pitkala, K.H. Behavioral symptoms and the administration of psychotropic drugs to aged patients with dementia in nursing homes and in acute geriatric wards / K.H. Pitkala, J.V. Laurila, T.E. Strandberg, R.S. Tilvis // *Int. Psychogeriatr.* – 2004. – V. 16. – P. 61–74.
278. Pollock, B.G. An open pilot study of citalopram for behavioral disturbances of dementia. Plasma levels and real-time observations / B.G. Pollock, B.H. Mulsant, Sweet R, Burgio LD, Kirshner MA, Shuster K, Rosen J // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 1997. – V. 5(1). – P. 70-78.
279. Pollock, B.G. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients / B.G. Pollock, B.H. Mulsant, J. Rosen, et al // *Am J Psychiatry.* – 2002. – V. 159(3). – P. 460-465.

280. Porsteinsson, A.P. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia / A.P. Porsteinsson, P.N. Tariot, R. Erb, C. Cox, E. Smith, L. Jakimovich, J. Noviasky, N. Kowalski, C.J. Holt, C. Irvine // *Am. J Geriatr. Psychiatry.* – 2005. – V. 9(1). – P. 58-66.
281. Porter, V.R. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias / V.R. Porter, W.G. Buxton, L.A. Fairbanks, T. Strickland, S.M. O'Connor, S. Rosenberg-Thompson, J.L. Cummings // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2003. – V. 15(2). – P.180-186.
282. Prado-Jean, A. Specific psychological and behavioral symptoms of depression in patients with dementia / A. Prado-Jean, P. Couratier, M. Druet-Cabanac, P. Nubukpo, L. Bernard-Bourzeix, P. Thomas, N. Dechamps, H. Videaud, T. Dantoine, J.P. Clément // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2010. – V.25. – P. 1065–1072.
283. Proctor, A.W. Topographical distribution of neurochemical changes in Alzheimer's disease / A.W. Proctor, S.L. Lowe, A.M. Palmer // *J Neurol. Sci.* – 1988. – V. 84. – P.125–140.
284. Profenno, L.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of safety and tolerability of two doses of divalproex sodium in outpatients with probable Alzheimer's disease / L.A. Profenno LA, L. Jakimovich, C.J. Holt, A. Porsteinsson, P.N. Tariot // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2005. – V. 2(5). – P. 553-558.
285. Rabins, P.V. Pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms: opportunities, challenges and current prospects / P.V. Rabins, C.G. Lyketsos // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2007. – V.3(5). – P.239.
286. Rainer, M. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function / M. Rainer, M. Haushofer, H. Pfolz, C. Struhal, W. Wick // *Eur Psychiatry.* – 2007. – V. 22(6). – P. 395-403

287. Rapp, M.A. The importance of depressive syndromes for incipient Alzheimer-type dementia in advanced age / M.A. Rapp, R. Hellweg, A. Heinz // *Nervenarzt*. – 2011. – V. 82(9). – P. 1140-1144.
288. Raskind, M.A. Effects of tacrine on language, praxis and noncognitive behavioural problems in Alzheimer's disease / M.A. Raskind, C.H. Sadowsky, W.R. Sigmund, P.J. Beitler, S.B. Auster // *Arch. Neurol.* – 1997. – V.54. – P.836-840
289. Ray, W.A. Reducing antipsychotic drug prescribing for nursing home patients: a controlled trial of the effect of an educational visit / W.A. Ray, D.G. Blazer 2nd, W.Schaffner, C.F. Federspiel // *Am J Public Health*. – 1987. – V. 77(11). – P. 1448-1450.
290. Reding, M. Depression in patients referred to a dementia clinic / M. Reding, J. Haycox, J. Blass // *Arch Neurol*. – 1985. – V. 42. – P. 894-896.
291. Reifler, B.V. Coexistence of cognitive impairment and depression in geriatric outpatients / B.V. Reifler, E. Larson, R. Hanley // *Am J Psychiatry*. – 1982. – V. 139. – P. 623-626.
292. Reisberg, B. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale / B.Reisberg, S.R. Auer, I.M. Monteiro // *Int Psychogeriatr*. – 1996. – V. 8 (Suppl 3). – P. 301-308.
293. Reisberg, B. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease / B. Reisberg, R. Doody, A. Stöffler, F. Schmitt, S. Ferris, H.J. Möbius // *N. Engl. J Med*. – 2003. – V. 348 – P. 1333–1341.
294. Reisberg, B. Stage specific incidence of potentially remediable behavioral symptoms in aging and Alzheimer disease / B. Reisberg, E. Franssen, S.G. Sclan, et al. // *Bull Clin Neurosci*. – 1989. – V. 54. – P. 85-112.
295. Reiseberg, B. Remediable behavioral symptomatology in Alzheimer's disease / B. Reiseberg, J. Borenstein, E. Franssen, E. Shulman, G. Steinberg, S.H. Ferris // *Hosp. Commun. Psychiat*. – 1986. – V. 376. – P. 1199-1201

296. Risse, S. C. Very low-dose neuroleptic treatment in two patients with agitation associated with Alzheimer's disease / S.C. Risse, T.H. Lampe, L. Cubberley // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1987. – V.48. – P.208.
297. Robert, P. H. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders / P. H. Robert, C. U. Onyike, A. F. G. Leentjens, K. Dujardin, P. Aalten, S. Starkstein, F. R. Verhey, J. Yessavage, J. P. Clement, D. Drapier, F. Bayle, M. Benoit, P. Boyer, P. M. Lorca, F. Thibaut, S. Gauthier, G. Grossberg, B. Vellas, J. Byrne // *Eur. Psychiatry*. – 2009. – V. 24. – P. 98–104.
298. Robert, P.H. Apathy diagnosis, assessment, and treatment in Alzheimer's disease / P.H. Robert, E. Mulin, P. Malléa, R. David // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. – 2010. – V. 16(5). – P.263–271.
299. Rocca, P. Neuropsychiatric symptoms underlying caregiver stress and insight in Alzheimer's disease / P. Rocca, D. Leotta, C. Liffredo, C. Mingrone, M. Sigaudò, B. Capellero, G. Rocca, M. Simoncini, E. Pirfo, F. Bogetto // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2010. – V. 30. – P. 57–63.
300. Rodda, J. Arecholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine / J. Rodda, S. Morgan, Z. Walker // *Int.Psychogeriatr.* – 2009. – V. 21. – P. 813–824.
301. Roman, G.C. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop / G.C. Roman, T.K. Tatemichi, T. Erkinjuntti, J.L. Cummings, J.C. Masdeu, J.H. Garcia, L. Amaducci, J.M. Orgogozo, A. Brun, A. Hofman, et al. // *Neurology*. – 1993. – V. 43(2). – P. 250–260.
302. Rongve, A. Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia / A. Rongve, B. F. Boeve, D. Aarsland // *J Am. Geriatr. Soc.* – 2010. – V. 58. – P. 480–486.

303. Ropacki, S.A. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003 / S.A. Ropacki, D.V. Jeste // *Am. J Psychiatry*. – 2005. – V. 162(11). – P. 2022-2030.
304. Rosdinom, R. Behavioural and psychological symptoms of dementia, cognitive impairment and caregiver burden in patients with dementia / R. Rosdinom, M.Z. Zarina, M.S. Zanariah, M. Marhani, W. Suzaily // *Prev. Med.* – 2013. – V.57. – P. 67–69.
305. Rosen, J. Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease / J. Rosen, G.S. Zubenko // *Biol. Psychiatry*. – 1991. 29. – P. 224–232.
306. Rosen, W.G. A new rating scale for Alzheimer's disease / W.G. Rosen, R.C. Mohs, K.L. Davis // *Am J Psychiatry*. – 1984. – V. 141(11). – P. 1356-1364.
307. Rosenberg, P.B. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease / P.B. Rosenberg, L.T. Drye, B.K. Martin, C. Frangakis, J.E. Mintzer, D. Weintraub, et al. // *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010. – V. 18(2) – P. 136-145.
308. Rosler, M. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease / M. Rosler, W. Retz, P. Retz-Junginger, H.J. Drenner // *Behav. Neurol.* – 1998. – V. 11. – P. 211–216.
309. Rubin, E.H. Delusions as part of Alzheimer's disease / E.H. Rubin // *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* – 1992. – V. 5. – P. 108–113
310. Rubin, E.H. The nature of psychotic symptoms in senile dementia of the Alzheimer type / E.H. Rubin, W.C. Drevets, W.J. Burke // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 1988. – V. 1(1). – P. 16-20.
311. Ruether, E. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine / E. Ruether, A. Glaser, S. Bleich et al // *Pharmacopsychiatry*. – 2000. – V. 33. – P. 103-108

312. Ryden, M.B. Aggressive behavior in persons with dementia who live in the community / M.B. Ryden // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 1988. – V.2(4). – P. 342-55.
313. Ryu, S.H. Persistence of neuropsychiatric symptoms over six months in mild cognitive impairment in community-dwelling Korean elderly / S.H. Ryu, J. Ha, D.H. Park, J. Yu, G. Livingston // *Int. Psychogeriatr.* – 2011. – V.23. – P. 214–220.
314. Ryu, S.H. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study / S.H. Ryu, C. Katona, B. Rive, G.Livingston // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2005. – V. 13. – P. 976-983.
315. Sailer, C.F. Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic C.F. Sailer, A.L. Salama // *Psychopharmacology.* – 1993. – V. 112. – P. 285-292.
316. Savva, G.M. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population / G.M. Savva, J. Zaccai, F.E. Matthews, J.E. Davidson, I. McKeith, C. Brayne, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study // *Br J Psychiatry.* – 2009. – V. 194(3). – P. 212-219.
317. Scarmeas, N. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease / N. Scarmeas, J. Brandt, M. Albert, G. Hadjigeorgiou, A. Papadimitriou, B. Dubois, M. Sarazin, D. Devanand, L. Honig, K. Marder, K. Bell, D. Wegesin, D. Blacker, Y. Stern // *Arch. Neurol.* – 2005. – V. 62(10). – P. 1601-1608.
318. Scarmeas, N. Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease/ N. Scarmeas, J. Brandt, D. Blacker, M. Albert, G. Hadjigeorgiou, B. Dubois, D. Devanand, L. Honig, Y. Stern // *Arch. Neurol.* –2007. – V. 64(12). – P. 1755-1761.

319. Scharre, D.W. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients / D.W. Scharre, S.I. Chang // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 2002. – V.16(2). – P. 128-30.
320. Schmidt, R. Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft / R. Schmidt, J. Marksteiner, P. Dal Bianco, et al // *Neuropsychiatrie*, 2010 – B. 24(2) – S. 67–87.
321. Schneider LS, A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia / L.S. Schneider, V.E. Pollock, S.A.Lyness // *J Am Geriatr Soc.* – 1990. – V. 38. – P. 553–563.
322. Schneider, L.S. Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study clinical global impression of change/ L.S. Schneider, J.T. Olin, R.S. Doody, C.M. Clark, J.C. Morris, B. Reisberg, et al. // *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* – 1997. – V. 11(suppl 2). – P. 22-32.
323. Schneider, L.S. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease / L.S. Schneider, P.N. Tariot, K.S. Dagerman, S.M. Davis, J.K. Hsiao, M.S. Ismail, B.D. Lebowitz, C.G. Lyketsos, J.M. Ryan, T.S. Stroup, D.L. Sultzer, D. Weintraub, J.A. Lieberman; CATIE-AD Study Group // *N. Engl. J Med.* – 2006. – V. 355(15). – P.1525-1538.
324. Schneider, L.S. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials / L.S. Schneider, K. Dagerman, P.S. Insel // *American Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2006. – V. 14(3). – P. 191–210.
325. Schulz, J.B. 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.B. Schulz, M. Rainer, H.H. Klünemann, A. Kurz, S. Wolf, K. Sternberg, F.J. Tennigkeit // *Alzheimers Dis.* – 2011. – V. 25(3). – P.463-75.
326. Schuurmans, M.J. Early recognition of delirium: review of the literature / M.J. Schuurmans, S.A. Duursma, L.M.Shortridge-Baggett // *J Clin. Nurs.* – 2001. – V. 10(6). – P. 721-729.

327. Sclan, S.G. The behavior pathology in Alzheimer's disease rating scale (BEHAVE-AD): Reliability and analysis of symptom category scores / S.G. Sclan, A. Saillon, E. Franssen // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1996. – V. 11(9). – P. 819–830.
328. Seignourel, P.J. Anxiety in dementia. A critical review / P.J. Seignourel, M.E. Kunik, L. Snow et al. // *Clin. Psychol. Rev.* – 2008. – V. 28. – P.1071–1082.
329. Seitz, D. Prevalence of psychiatric disorders among older adults in long-term care homes: a systematic review / D. Seitz, N. Purandare, D. Conn // *International Psychogeriatrics*. – 2010. – V. 22. – P. 1025–1039.
330. Seitz, D.P. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. / D.P. Seitz, S.S. Gill, N. Herrmann, S. Brisbin, M.J. Rapoport, J. Rines, K. Wilson, K. L. Clair, D. K. Conn. // *International Psychogeriatrics*. – 2013. – V. 25(2). – P. 185–203.
331. Senanarong, V. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction / V. Senanarong, J.L. Cummings, L. Fairbanks, M. Mega, D.M. Masterman, S. M. O'Connor, T.L. Strickland // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2004. – V. 17. – P. 14-20
332. Sink, K.M. Ethnic differences in the prevalence and pattern of dementia-related behaviours / K.M. Sink, K.E. Covinsky, R. Newcomer, K. Yaffe // *J Am. Geriatr. Soc.* – 2004. – V.52. – P. 1277–1283.
333. Sink, K.M. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence / K.M. Sink, K.F. Holden, K. Yaffe // *JAMA*. – 2005. – V. 293(5). – P. 596-608.
334. Sival, R.C. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia – a randomized placebo controlled clinical trial / R.C. Sival, P.M. Haffmans, P.A. Jansen, S.A. Duursma, P. Eikelenboom // *Int. J Geriatr. Psychiatry*. – 2002. – V. 17(6). – P.579-585.
335. Sjogren, H. Neuro-psychiatric studies in presenile and senile diseases, based on a material of 1000 cases / H. Sjogren // *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl.* – 1956. – V.106. – P. 9-36

336. Sorbi, S. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia / S. Sorbi, J. Hort, T. Erkinjuntti et al. // *Eur J Neurol.* – 2012. – V. 19(9). – P. 1159-1179.
337. Soto, M. Progress in Treatment Development for Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: Focus on Agitation and Aggression. A Report from the EU/US/CTAD Task Force / M. Soto, S. Abushakra, J. Cummings, J. Siffert, P. Robert, B. Vellas, C.G. Lyketsos, and Task Force Members // *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease.* – 2015. – V. 2(3). – P. 84-188
338. Spiegel, R. A new behavioral assessment scale for geriatric out- and in-patients: the NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients) / R. Spiegel, C. Brunner, D. Ermini-Fünfschilling, A. Monsch, M. Notter, J. Puxty, L. Tremmel // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 1991. – V. 39 (4). – P. 339-347.
339. Spina, E. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants / E. Spina, G. Trifirò, F. Caraci // *CNS Drugs.* – 2012. – V. 26(1). – P. 39-67.
340. Staffen, W. Cerebral perfusion (HMPAO-SPECT) in patients with depression with cognitive impairment versus those with mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type: a semiquantitative and automated evaluation / W. Staffen, J. Bergmann, U. Schönauer, H. Zauner, M. Kronbichler, S. Golaszewski, W. M. van der Flier // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2009. – V. 36. – P. 801–810.
341. Starkstein, S.E. Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates and treatment / S.E. Starkstein, R. Mizrahi, B.D. Power // *Int. Rev. Psychiatry.* – 2008. – V. 20(4). – P. 382-388.
342. Starkstein, S.E. SPECT Study of delusions in Alzheimer's disease / S.E. Starkstein, S. Vazquez, G. Petracca, et al // *Neurology.* – 1994. – V. 44. – P. 2055–2059.
343. Steele, C. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease / C. Steele, B. Rovner, G.A. Chase, et al // *Am. J Psychiatry.* – 1990. – V. 147. – P. 1049-1051.

344. Stern, Y. Predictors of disease course in patients with Alzheimer's disease / Y. Stern, R. Mayeux, M. Sano // *Neurology*. – 1987. – V. 37. – P.1649–1653.
345. Stewart, R. Current prevalence of dementia, depression and behavioural problems in the older adult care home sector: the South East London Care Home Survey / R. Stewart, M. Hotopf, M. Dewey, C. Ballard, J. Bisla, M. Calem, V. Fahmy, J. Hockley, J. Kinley, H. Pearce, A. Saraf, A. Begum // *Age Ageing*. – 2014. – V. 43(4). – P. 562-567.
346. Street J.S. Olanzapine treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities / J.S. Street, W.S. Clark, K.S. Gannon, J.L. Cummings, F.P. Bymaster, R.N. Tamura, et al // *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – V.57. – P.968-976.
347. Street, J.S. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioural symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia / J.S. Street, W.S. Clark, D.L. Kadam, S.J. Mitani, B.E. Juliar, P.D. Feldman, et al // *Int. J Geriatr. Psychiatry*. – 2001. – V.16, Suppl.1. – P. 62-70.
348. Sultzer, D.L. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease / D.L. Sultzer, H.S. Levin, M.E. Mahler, W.M. High, J.L. Cummings // *Am. J Psychiatry*. – 1993. – V. 150(12). – P.1806-1812.
349. Sun, X. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? / X. Sun, D.C. Steffens, R. Au, M. Folstein, P. Summergrad, J. Yee, I. Rosenberg, D.M. Mwamburi, W.Q. Qiu // *Arch Gen Psychiatry*. – 2008. – V. 65(5). – P. 542-550.
350. Sunderland, T. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls. A dose-response study / T. Sunderland P.N. Tariot, R.M. Cohen, H. Weingartner, E.A. Mueller 3rd, D.L. Murphy // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1987. – V. 44(5). – P. 418-426.
351. Sunderland, T. Neuroleptics and the treatment of dementia / T. Sunderland, M.A. Silver // *Int. J Geriatr. Psychiatry*. – 1988. – V.3. – P.79-88.

352. Tagariello, P. Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review / P. Tagariello, P. Girardi, M. Amore // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2009. – V. 49(2). – P. 246–249.
353. Tampi, R.R. Behavioral and psychological symptoms of dementia: part I—epidemiology, neurobiology, heritability, and evaluation / R.R. Tampi, D. Williamson, S. Muralee, et al // *Clin. Geriatr*. – 2011. – V. 19. – P. 1-6.
354. Tan, L. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: a systematic review and meta-analysis / L. Tan, L. Tan, H.F. Wang, J. Wang, C.C. Tan, M.S. Tan, X.F. Meng, C. Wang, J.T. Yu // *Alzheimers Res Ther*. – 2015 – V. 7(1). – P. 20.
355. Tariot, P.N. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia / P.N. Tariot, R. Erb, C.A. Podgorski, et al // *Am. J Psychiatry*. – 1998. – V. 155. – P. 54-61.
356. Tariot, P.N. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia / P.N. Tariot, L.A. Profenno, M.S. Ismail // *J Clin. Psychiatry*. – 2004. – V.65. – Suppl 11. – P.11-15.
357. Taylor D.H. Jr., Sloan F.A., Doraiswamy P.M. Marked increase in Alzheimer's disease identified in medicare claims records between 1991 and 1999. *J Gerontol. A. Biol. Sci. Med Sci*. – 2004. – V. 59. – P. 762-766.
358. Teri, L. Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type / L. Teri, E.B. Larson, B.V. Reifler // *J Am Geriatr Soc*. – 1988. – V. 36(1). – P. 1-6.
359. Thompson, C. Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity / C. Thompson, H. Brodaty, J. Trollor, P. Sachdev // *Int. Psychogeriatr*. – 2010 – V. 22(2). – P.300-305.
360. Tractenberg, R.E. Comorbidity of psychopathological domains in community-dwelling persons with Alzheimer's disease / R.E. Tractenberg, M.F. Weiner, M.B. Patterson, L. Ten, L.J. Thai // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2003. – V.16. – P. 94-99.
361. Tunnard, C. Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease / C.Tunnard, D. Whitehead, C. Hurt, L.O. Wahlund, P. Mecocci, M. Tsolaki, B. Vellas, C.

- Spenger, I. Kloszewska, H. Soininen, S. Lovestone, A. Simmons, AddNeuroMed Consortium // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2011. – V. 26. – P. 741–748.
362. Van der Linde, R.M. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia / R.M. Van der Linde, T. Denning, F.E. Matthews, C. Brayne // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2013. – V. 29. – P. 563–567.
363. van Dyck, C.H. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease / C.H. van Dyck, P.N. Tariot, B. Meyers, E. Malca-Resnick // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 2007. – V. 21. – P. 136–143.
364. Vecchierini, MF. Sleep disturbances in Alzheimer's disease and other dementias. / M.F. Vecchierini // *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* – 2010. – V. 8(1). – P.15-23.
365. Verkaik, R. The effects of psychosocial methods on depressed, aggressive and apathetic behaviors of people with dementia: a systematic review / R. Verkaik, J.C. van Weert, A.L. Francke // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* – 2005. – V. 20(4). – P. 301-314.
366. Vigen, C.L. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD / C.L. Vigen, W.J. Mack, R.S. Keefe, M. Sano, D.L. Sultzer, T.S. Stroup, K.S. Dagerman, J.K. Hsiao, B.D. Lebowitz, C.G. Lyketsos, P.N. Tariot, L. Zheng, L.S. Schneider // *Am. J Psychiatry.* – 2011. – V. 168(8). – P. 831-839.
367. Wadsworth, L.P. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum / L.P. Wadsworth, N. Lorus, N.J. Donovan, et al // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2012. – V. 34. – P. 96-111.
368. Wahlund, L.A. Delirium in clinical practice: experiences from a specialized delirium ward / L.A. Wahlund, G.A. Bjorlin // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* – 1999. – V. 10. – P. 389–392.

369. Weiner, M.F. Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients / M.F. Weiner, K. Martin-Cook, B.M. Foster, et al // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000. – V. 61. – P.487-492.
370. Weintraub, D. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes / D. Weintraub, P.B. Rosenberg, L.T. Drye, B.K. Martin, C. Frangakis, J.E. Mintzer, A.P. Porsteinsson, L.S. Schneider, P.V. Rabins, C.A. Munro, C.L. Meinert, C.G. Lyketsos; DIADS-2 Research Group // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2010. – V. 18(4). – P. 332-340.
371. White, H. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis / H. White, C. Pieper, K. Schmader // *J Am. Geriatr. Soc.* – 1998. – V. 46(10). – P.1223-1227.
372. Wilson, R.S. Hallucinations, delusions, and cognitive decline in Alzheimer disease / R.S. Wilson, D.W. Gilley, D.A. Bennett, L.A. Beckett, D.A. Evans // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2000. V. 69. – P.172–177.
373. Winblad, B. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study / B. Winblad, L. Kilander, S. Eriksson, L. Minthon, S. Batsman, A.L. Wetterholm, C. Jansson-Blixt, A. Haglund // *Lancet.* – 2006. – V. 367(9516). – P.1057-1065.
374. Winblad, B. EADC (European Alzheimer disease consortium) recommendations for future Alzheimer disease research in Europe / B. Winblad, G.B. Frisoni, L. Frolich, et al. // *Journal of Nutrition, Health and Aging.* – 2008. – V. 12(10). – P. 683–684.
375. Wirshing, W.C. Movement disorders associated with neuroleptic treatment / W.C. Wirshing // *J Clin. Psychiatry.* – 2001. – V. 62. – P. 15–28.
376. Wollmer, M.A. Psychopharmacotherapy of the elderly / M.A. Wollmer, F. Müller-Spahn // *Ther. Umsch.* 2009. – V. 66(6). – P.459-465.
377. Woolcott, J.C. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons / J.C. Woolcott, K.J. Richardson, M.O. Wiens, B. Patel, J.

- Marin, K.M. Khan, C.A. Marra // Arch. Intern. Med. – 2009. – V. 169. – P. 1952-1960.
378. Wu, Y.H. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease / Y.H. Wu, D.F. Swaab // Sleep Med. – 2007. – V.8. – P. 623–636.
379. Yeh, Y.C. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review / Yeh Y.C., Ouyang W.C. // Kaohsiung J Med Sci. – 2012. – V. 28(4). – P. 185-193.
380. Zubenko, G.S. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia / G.S. Zubenko, J. Moosy, A. Martinez, et al // Arch. Neurol. – 1991. – V. 48. – P. 619–624.

Приложение 1.

Шкала поведенческих расстройств при БА

Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD³)

Часть 1: Симптоматология

Периоды оценки: последние 4 недели

Общее число баллов _____

а. Параноидные и паранойяльные расстройства

1. Бредовые высказывания: «Воруют вещи»
 - (0) Отсутствует
 - (1) Бредовые высказывания: «Воруют вещи»
 - (2) Бредовые высказывания: «Приходят домой, прячут или воруют вещи»
 - (3) Разговаривает или прислушивается к якобы проходящим людям
2. Бредовые высказывания: «Дом не является его домом»
 - (0) Отсутствует
 - (1) Убеждение, что место нахождения больного не является его домом (например, вяжет узлы, чтобы пойти домой; просьба отправить его/ее домой, в то время как он/она находится дома)
 - (2) Попытка покинуть дом, чтобы якобы идти домой
 - (3) С силой сопротивляется попыткам силой остановить уход
3. Супруг (или др. ухаживающий) является самозванцем
 - (0) Отсутствует
 - (1) Убежден супруг (или др. ухаживающий) является самозванцем
 - (2) Гнев в отношении супруга (или др. ухаживающего лица) являющегося самозванцем
 - (3) Насилие в отношении супруга (или др. ухаживающего лица) являющегося самозванцем
4. Бредовые высказывания по поводу отказа от больного (например, направление в стационар)
 - (0) Отсутствует
 - (1) Подозрение, что ухаживающий задумывает отказ от больного или его госпитализацию (например, по телефону)
 - (2) Обвинение в скрываемой мысли отказаться или госпитализировать больного
 - (3) Обвинение в неменуемой или немедленной госпитализации
5. Бредовые высказывания о нечестности
 - (0) Отсутствует

³ Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. Int Psychogeriatr. 1996; 8 Suppl 3: 301-308

- (1) Убеждение, что вокруг и/или дети и/или ухаживающие лица обманывают больного
 - (2) Гнев в отношении супруга, родственника или др. ухаживающие лица за нечестность
 - (3) Насилие в отношении супруга, родственника или др. ухаживающего лица за предполагаемую нечестность
6. Подозрительность/паранояльные идеи (иные, чем вышеотмеченные)
- (0) Отсутствует
 - (1) Подозрительность (например, прячет вещи, которые потом не может найти)
 - (2) Параноид (например, некорректируемые убеждения на основе подозрений и/или гнева в связи с подозрительностью)
 - (3) Насилие как результат подозрительности
- Другие _____
(Описать)
7. Бредовые установки (иные, чем вышеописанные)
- (0) Отсутствует
 - (1) Бред
 - (2) Вербальные или эмоциональные проявления бреда
 - (3) Физические действия или насилие как результат бреда
- Другие _____
(Описать)

в. Галлюцинации

8. Зрительные галлюцинации
- (0) Отсутствует
 - (1) Четко не определяется
 - (2) Явные галлюцинации предметов или людей (например, видит людей за столом)
 - (3) Вербальный, физический или эмоциональный ответ на галлюцинации
9. Слуховые галлюцинации
- (0) Отсутствует
 - (1) Четко не определяются
 - (2) Явные галлюцинации слов или фраз
 - (3) Вербальный, физический или эмоциональный ответ на галлюцинации
10. Обонятельные галлюцинации
- (0) Отсутствует
 - (1) Четко не определяются
 - (2) Явные галлюцинации слов или фраз
 - (3) Вербальный, физический или эмоциональный ответ на галлюцинации

11. **Тактильные галлюцинации**
- (0) Отсутствует
 - (1) Четко не определяются
 - (2) Явные галлюцинации слов или фраз
 - (3) Вербальный, физический или эмоциональный ответ на галлюцинации
12. **Другие галлюцинации**
- (0) Отсутствует
 - (1) Четко не определяются
 - (2) Явные галлюцинации слов или фраз
 - (3) Вербальный, физический или эмоциональный ответ на галлюцинации
- Другие _____
(Описать)

с. Нарушение активности

13. **Бродяжничество: уход из дома или от ухаживающего лица**
- (0) Отсутствует
 - (1) Необходим небольшой присмотр
 - (2) Требуется контроль
 - (3) Вербальные, физические или эмоциональные реакции в ответ на попытки предотвратить бродяжничество
14. **Бесцельная активность (Когнитивная абулия)**
- (0) Отсутствует
 - (1) Повторяется бесцельная активность (например, открывает и закрывает записную книжку, упаковывает и распаковывает вещи, одевается и раздевается, открывает и закрывает ящики стола, настойчивые повторы просьбы или вопросы)
 - (2) Упаковка вещей или иная активность, которая требует сдерживания
 - (3) Ссадины или другие физические повреждения в связи с бесцельной активностью
15. **Неадекватное поведение**
- (0) Отсутствует
 - (1) Неадекватное поведение (например, складывает или прячет вещи в неадекватных местах, например заталкивание белья в мусорные корзины или складывание пустых тарелок в духовку плиты, неадекватное сексуальное поведение, например, неадекватное оголение)
 - (2) Присутствует и требует сдерживания
 - (3) Присутствует и сопровождается гневом или агрессией, когда применяется сдерживание

d. Агрессивность

16. **Вербальная агрессия**

- (0) Отсутствует
 - (1) Присутствует (включая неприсутствие ранее дурачения или словесные оскорбления)
 - (2) Присутствуют и сопровождаются гневом
 - (3) Присутствуют, сопровождаются гневом и направлены на других людей
17. Угроза физической расправы или насилия
- (0) Отсутствует
 - (1) Угрожающее поведение
 - (2) Физическое насилие
 - (3) Явное физическое насилие
18. Тревожность (иная, чем вышеупомянутая)
- (0) Отсутствует
 - (1) Присутствует
 - (2) Сопровождается эмоциональными проявлениями
 - (3) Сопровождается эмоциональными и физическими проявлениями
- Другие _____

(Описать)

е. Нарушение суточного ритма

19. Нарушение ритма день/ночь
- (0) Отсутствует
 - (1) Повторные пробуждения по ночам
 - (2) От 50 до 75% привычной продолжительности сна приходится на ночные часы
 - (3) Полное нарушение суточного ритма (менее 50% привычной продолжительности сна приходится на ночные часы)

ф. Аффективные нарушения

20. Плаксивость
- (0) Отсутствует
 - (1) Присутствует
 - (2) Присутствует и сопровождается выраженными аффективными реакциями
 - (3) Присутствует и сопровождается выраженными аффективными и физическими реакциями (например заламывает руки и др. жесты)
21. Пониженное настроение (др. проявления)
- (0) Отсутствует
 - (1) Присутствуют (например, случайные высказывания «Лучше бы я умер», без четких аффективных компонентов)
 - (2) Присутствуют с четкими аффективным компонентом (например, мысли о смерти)
 - (3) Присутствуют с эмоциональными и физическими реакциями (например, суицидальные жесты)

Другие _____

(Описать)

г. Тревога и фобия

22. Тревога по поводу предстоящих событий
- (0) Отсутствует
 - (1) Присутствуют: Повторные вопросы и/или др. проявления тревоги в отношении грядущих договоренностей или событий ^
 - (2) Присутствуют и мешают ухаживающим
 - (3) Присутствуют и невыносимо для ухаживающих
23. Другие проявления тревоги
- (0) Отсутствует
 - (1) Присутствуют
 - (2) Присутствуют и мешают ухаживающим
 - (3) Присутствуют и невыносимо для ухаживающих
- Другие _____
(Описать)
24. Страх остаться одному
- (0) Отсутствует
 - (1) Присутствует. Говорит о страхе остаться одному
 - (2) Говорит об этом и необходимы специальные действия со стороны ухаживающего лица
 - (3) Говорит об этом и каждый раз требует присутствия ухаживающего лица рядом с пациентом
25. Другие фобии
- (0) Отсутствуют
 - (1) Присутствуют
 - (2) Присутствуют и необходимы специальные действия со стороны ухаживающего лица
 - (3) Присутствуют и обуславливают прекращения активности пациента
- Другие _____
(Описать)

Часть 2: Общая оценка**Вышеуказанные симптомы выражены настолько, что**

- (0) Не тревожат ухаживающее лицо и неопасны для больного
- (1) Незначительно тревожат ухаживающее лицо и неопасны для больного
- (2) Умеренно тревожат ухаживающего лицо и неопасны для больного
- (3) Значительно тревожат ухаживающего лицо или невыносимы для больного

Приложение 2

Шкала Neuropsychiatric Inventory⁴ (NPI)

А. Бредовые идеи

Есть ли у больного убеждения, которые, насколько Вы знаете, не соответствуют реальности? (Может быть, например, он/а говорит, что кто-то пытается навредить ему/ей, или у него/неё что-то пытаются украсть?) Говорил ли он/а когда-нибудь, что члены его/её семьи - не те, за кого они себя выдают, или что они не должны жить у него/неё дома? Я спрашиваю не о простой мнительности; меня интересует, есть ли у больного убежденность в том, что всё это происходит.

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие подвопросы).

1. Считает ли больной, что он/а в опасности, что кто-то хочет причинить ему/ей вред? _____
2. Считает ли больной, что у него постоянно что-нибудь крадут? _____
3. Считает ли больной, что у его супруги/её супруга есть любовник/любовница? _____
4. Считает ли больной, что в доме живут непрошенные гости? _____
5. Считает ли больной, что его супруга/её супруг или другие люди на самом деле - не те, за кого они себя выдают? _____
6. Считает ли больной, что его/её дом - это не его/её дом? _____
7. Считает ли больной, что члены его/её семьи хотят бросить его/её? _____
8. Считает ли больной, что известные люди, появляющиеся на телевизионном экране или в журналах, находятся у Вас дома? (Пытается ли он говорить и общаться с ними?) _____
9. Есть ли у больного ещё какие-нибудь идеи, которые я не упомянул/а? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность бредовых идей.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - бредовые идеи присутствуют, но представляются безвредными и не причитают больному значительного беспокойства.
2. Умеренная — бредовые идеи причиняют беспокойство и обуславливают неадекватное поведение больного.
3. Сильная - бредовые идеи причитают огромный вред и являются основной причиной неадекватного поведения больного. (Если больной периодически принимает по назначению препараты, это указывает на то, что бредовые идеи проявляются в тяжелой форме).

⁴ Cummings, J.L. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia / J.L. Cummings, M. Mega, K. Gray, S. Rosenberg-Thompson, D.A. Carusi, J. Gornbein // Neurology. - 1994. - V.44(12). - P.2308-2314.

Б. Галлюцинации

Есть ли у больного галлюцинации, есть ли у него/неё видения, слышит ли он/а несуществующие голоса? Кажется ли Вам, что он/а видит, слышит или чувствует что-то, чего нет на самом деле? Я имею в виду не ошибочные убеждения больного, например, что человек, который умер, всё ещё жив, меня интересует, есть ли у пациента аномальные слуховые или зрительные ощущения?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Рассказывает ли больной о том, что слышит голоса, или ведёт себя так, будто слышит голоса? _____
2. Разговаривает ли больной с людьми, которых на самом деле нет рядом? _____
3. Рассказывает ли больной о том, что он/а видит то, чего не видят другие, или ведёт себя так, будто видит то, чего не видят другие (людей, животных, свет и т.д.)? _____
4. Говорит ли больной, что чувствует запахи, которых не чувствуют другие? _____
5. Рассказывает ли больной о том, что он/а чувствует прикосновения, или показывает каким-либо иным образом, что он/а чувствует, будто по нему что-то ползает или его/её трогают? _____
6. Рассказывает ли больной о том, что он/а чувствует какой-то вкус без каких-либо на то причин? _____
7. Рассказывает ли больной о том, что у него/неё возникают какие-либо другие необычные сенсорные ощущения? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность галлюцинаций.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - галлюцинации присутствуют, но представляются безвредными и не причиняют больному значительного беспокойства.
2. Умеренная - галлюцинации причиняют беспокойство и обуславливают неадекватное поведение больного.
3. Сильная - галлюцинации обуславливают крайне неадекватное поведение больного и являются основной причиной нарушения поведения. Для контроля над этими нарушениями периодически может требоваться прием препаратов по назначению.

В. Возбуждение/Агрессия

Бывают ли у больного периоды, когда он/а отказывается идти навстречу в общении или не позволяет помогать себе? С ним/ней трудно ладить?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Сердится ли больной на тех, кто пытается ему/ей помочь, сопротивляется ли больной таким действиям, как мытьё или переодевание? _____
2. Упрямятся ли больной, настаивает ли на том, чтобы было так, как он/а хочет? _____
3. Больной не идёт навстречу в общении, противится помощи других людей? _____
4. Есть ли у больного какие-либо другие симптомы, из-за которых с ним/ней трудно ладить? _____
5. Кричит и ругается ли больной со злобой? _____
6. Хлопает ли больной дверьми, пинает мебель, бросается вещами? _____
7. Пытается ли больной причинить боль окружающим или ударить кого-нибудь? _____
8. Есть ли у больного другие симптомы агрессивности или возбуждения? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность возбуждения.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - поведение деструктивное, но с ним можно справиться: симптом можно корректировать, больного можно успокоить.
2. Умеренная - симптомы деструктивные, и их трудно корректировать или контролировать.
3. Сильная - возбуждение в высшей степени обуславливает деструктивное поведение больного и является основной причиной проблем, может возникнуть угроза причинения вреда самому себе. Часто требуется применение медикаментов.

Г. Депрессия

Выглядит ли больной грустным/ой или подавленным/ой? Говорит ли он/а, что находится в состоянии грусти или депрессии?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Бывают ли у больного приступы безудержного плача или рыданий, указывающие на то, что больному грустно? _____
2. Говорит ли больной, что ему/ей грустно, или что он/а чувствует себя подавленно, или, может быть, он/а ведёт себя так, будто он/а грустит или чувствует себя подавленно? _____
3. Унижает ли больной себя или говорит, что чувствует себя неудачником/цей? _____
4. Говорит ли больной, что он/а плохой человек или заслуживает наказания? _____
5. Выглядит ли больной так, будто не верит в свои силы, говорит ли, что у него/неё нет будущего? _____
6. Говорит ли больной, что он/а - бремя для семьи, или что семье без него/неё было бы лучше? _____
7. Выражает ли больной желание умереть, говорит ли о самоубийстве? _____
8. Проявляет ли больной другие признаки депрессии или грусти? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность депрессии.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - депрессия беспокоит, но обычно поддается коррекции, больного можно приободрить.
2. Умеренная - депрессия беспокоит; больной спонтанно говорит о симптомах депрессии, и их трудно смягчить.
3. Сильная - депрессия очень беспокоит и является основной причиной страданий для пациента.

Д. Тревога

Бывает ли больной чрезмерно нервным/ой, обеспокоенным/ой или напуганным/ой без видимых причин? Выглядит ли он/а чрезмерно напряжённым/ой или беспокойным/ой? Бойтся ли больной остаться без Вас?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).
ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Говорит ли больной, что обеспокоен/а планируемыми событиями? _____
2. Бывают ли у больного приступы, когда он/а дрожит, не может расслабиться или чересчур напряжён/а? _____
3. Бывают ли у больного периоды (или он/а жалуется), когда у него/неё затруднено дыхание, наблюдается одышка или он/а вздыхает без какой-либо другой видимой причины, кроме нервозности? _____
4. Жалуется ли больной на нервную дрожь в желудке или учащённое или усиленное сердцебиение, вызванное нервозным состоянием? (Симптомы не объясняются плохим состоянием здоровья) _____
5. Избегает ли больной определённых мест или ситуаций, вызывающих более нервное состояние, такие как: езда на машине, встреча с друзьями или нахождение в толпе? _____
6. Нервничает или расстраивается ли больной, когда расстаётся с Вами (или с тем, кто за ним/ней ухаживает)? (Держится ли больной за Вас, чтобы Вы от него/неё не отходили?) не _____
7. Проявляет ли больной другие признаки тревоги? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность тревоги.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - тревога причиняет беспокойство, но обычно поддается переориентации, больного можно успокоить.
2. Умеренная - симптом тревоги оказывает сильный дистресс, больной спонтанно говорит о своей тревоге, и его трудно успокоить.
3. Сильная - тревога оказывает сильный дистресс и является основной причиной страданий больного.

Ж. Апатия/Индифферентность

Пропал ли интерес у больного к окружающему миру? Пропал ли у него/неё интерес к тому, чтобы что-то делать или, может быть, у него/неё не хватает мотивации, чтобы начать делать что-то новое? Труднее ли вовлечь его/её в разговор или приобщить к ежедневной домашней работе? Склонен/на ли он/а к апатии, отсутствует ли у него/неё заинтересованность в окружающем?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Кажется ли больной менее спонтанным/ой в своих действиях и менее активным/ой, чем обычно? _____
2. Складывается ли впечатление, что больной не склонен/на начинать разговор? _____
3. Складывается ли у Вас впечатление, что больной/ая не так привязан/а к своим близким, как раньше, что он/а менее эмоционален/ьна, чем обычно? _____
4. Можно ли сказать, что больной меньше занимается ежедневными домашними делами? _____
5. Складывается ли у Вас впечатление, что больной меньше интересуется делами и планами окружающих? _____
6. Утратил/а ли больной/ая интерес к друзьям и членам своей семьи? _____
7. Складывается ли у Вас впечатление, что больной проявляет меньше энтузиазма по отношению к тому, что его/её обычно интересовало? _____
8. Проявляет ли больной ещё как-нибудь отсутствие заинтересованности в чём-либо новом? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность апатии/ индифферентности.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - апатия заметна, но практически не мешает в повседневной жизни; поведение больного мало отличается от обычного, больной реагирует на предложения чем-нибудь заняться.
2. Умеренная - апатия очевидно выражена; ее можно преодолеть уговорами или поощрением, больной спонтанно реагирует только на яркие события, такие как визиты близких и членов семьи.
3. Сильная - апатия очень явно выражена, и больной, как правило, не реагирует на внешнюю мотивацию и происходящее.

3. Расторможенность

Создается ли у Вас впечатление, что больной действует импульсивно, не раздумывая?
 Говорит ли он/а что-то, или делает что-нибудь такое, что не принято говорить или делать на людях? Совершает ли он/а поступки, из-за которых неловко Вам или окружающим?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Создаётся ли у Вас впечатление, что больной действует импульсивно, не раздумывая о последствиях? _____
2. Говорит ли больной с незнакомыми людьми так, как будто он/а их знает? _____
3. Говорит ли больной окружающим что-то нетактичное или обидное? _____
4. Говорит ли больной грубости или скабрёзности, которые он/а обычно не говорил/а? _____
5. Говорит ли больной открыто, при посторонних, о проблемах личного или интимного плана, которые обычно не обсуждаются на людях? _____
6. Позволяет ли больной себе вольности, трогает ли других, пристаёт с объятиями так, как раньше не делал/а? _____
7. Есть ли ещё какие-нибудь признаки того, что больной утратил контроль над своими импульсными желаниями? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность расторможенности.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - расторможенность заметна но, как правило, поддается корригированию и контролю.
2. Умеренная - расторможенность очевидна, и Вам трудно с ней справиться.
3. Сильная - расторможенность, как правило, не поддается никакому коррекции с Вашей стороны; своей расторможенностью больной ставит окружающих в неловкое положение; она крайне неприятна для окружающих.

И. Раздражительность

Легко ли больной раздражается и выходит из себя? Легко ли он/а поддается переменам настроения? Проявляет ли больной чрезмерное нетерпение? Я спрашиваю не о тех ситуациях, когда человек расстраивается из-за потери памяти или неспособности делать обычные вещи; мне интересно узнать, наблюдается ли у больного аномальная раздражительность, нетерпимость или резкие перемены настроения, обычно не характерные для него/неё?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Можно ли сказать, что у больного тяжёлый характер, что он/а «срывается» из-за пустяков? _____
2. Наблюдаются ли у больного резкие перемены настроения, когда он/а только что был благодушно настроен/а, а через минуту уже рассержен/а? _____
3. Бывают ли у пациента внезапные вспышки гнева? _____
4. Проявляет ли пациент нетерпение, например, может быть, он/а не выносит, когда что-нибудь откладывают, или ему/ей трудно дождаться того, что запланировано? _____
5. Наблюдаются ли у больного признаки плохого настроения или раздражительности? _____
6. Можно ли сказать, что больной склонен/на к спорам и с ним/ней трудно ладить? _____
7. Наблюдаются ли у больного какие-либо ещё признаки раздражительности? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность раздражительности.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - раздражительность или лабильность заметны, но поддаются корректированию, и больного можно переубедить.
2. Умеренная - раздражительность и лабильность явно выражены, и Вам трудно с ними справиться.
3. Сильная - раздражительность и лабильность явно выражены, не поддаются коррекции с Вашей стороны и являются основной причиной дистресса.

К. Аберрантное моторное поведение

Ходит ли больной из угла в угол, делает ли снова и снова одно и то же, например, может быть, он/а постоянно открывает двери шкафов, выдвигает ящики стола, постоянно тербит что-нибудь в руках, крутит в руках верёвки или нитки?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).
ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Ходит ли больной бесцельно по дому туда-сюда? _____
2. Есть ли у больного склонность постоянно заглядывать в шкафы и ящики столов, рыться в них, доставать всё оттуда? _____
3. Есть ли у больного склонность постоянно раздеваться и одеваться? _____
4. Есть ли какие-то действия, которые больной повторяет снова и снова, какие-нибудь странные привычки? _____
5. Делает ли больной постоянно одно и то же, например, расстёгивает и застёгивает пуговицы, наматывает верёвку и т.п.? _____
6. Наблюдается ли у больного избыточная суетливость, кажется ли Вам, что он/а не в состоянии спокойно сидеть, дёргает ли он/а ногами, постукивает ли всё время пальцами? _____
7. Есть ли ещё какие-либо действия, которые больной повторяет снова и снова? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность аномальной двигательной активности.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Слабая - аномальная двигательная активность заметна, но практически не мешает в повседневной жизни.
2. Умеренная - аномальная двигательная активность явно выражена, но Вы можете с ней справиться.
3. Сильная - аномальная двигательная активность явно выражена, обычно не поддается никакому воздействию с Вашей стороны и является основной причиной дистресса.

Л. Сон и нарушения поведения в ночное время

Есть ли у больного проблемы со сном (не считая тех случаев, когда он/а просыпается один или два раза за ночь, только чтобы сходить в туалет, и затем ложится и тут же засыпает опять)? Бывает ли так, что он/а не спит по ночам? Бродит по дому по ночам, одевается, не даёт Вам спать?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Трудно ли больному заснуть? _____
2. Встаёт ли больной по ночам (не считая тех случаев, когда он/а просыпается один или два раза за ночь, только чтобы сходить в туалет, и затем ложится и тут же засыпает опять)? _____
3. Бродит ли больной ночью по дому, ходит ли туда-сюда, занимается делами, неподходящими для ночного времени? _____
4. Будит ли Вас больной по ночам? _____
5. Бывает ли так, что больной просыпается ночью, одевается, собирается куда-то идти, полагая, что уже утро и пора приниматься за повседневные дела? _____
6. Просыпается ли больной слишком рано (раньше, чем он/а обычно просыпался/ась)? _____
7. Спит ли больной днём слишком долго? _____
8. Делает ли больной ещё что-нибудь необычное по ночам, что Вас беспокоит, и чего мы с Вами не упомянули? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность аномального ночного поведения.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - аномальное ночное поведение наблюдается, но оно не причиняет особого вреда.
2. Умеренная - аномальное ночное поведение наблюдается, и оно беспокоит больного и не даёт Вам спать, больной страдает одновременно несколькими расстройствами ночного поведения.
3. Сильная - аномальное ночное поведение наблюдается, больной страдает одновременно несколькими расстройствами ночного поведения, больной находится ночью в состоянии сильного дистресса, и Ваш сон очень нарушен.

М. Нарушение аппетита и пищевого поведения

Изменились ли у больного аппетит, вес, пищевые привычки (считается НП, если больной недееспособен/на и его/её приходится кормить)? Изменились ли его/её вкусы в еде?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу).

ДА (Если да, задайте следующие под-вопросы).

1. Пропал ли у больного аппетит? _____
2. Повысился ли у больного аппетит? _____
3. Потерял ли больной в весе? _____
4. Прибавил ли больной в весе? _____
5. Изменилось ли поведение больного во время еды, не берёт ли он/а слишком много еды в рот зараз? _____
6. Изменились ли у больного предпочтения в еде, например, может быть, он/а начал/а есть очень много конфет или каких-нибудь других определённых продуктов? _____
7. Появились ли у него/неё какие-нибудь нарушения приёма пищи, например, может быть, он/а ест все время одно и то же или ест какие-нибудь блюда в одном и том же порядке? _____
8. Есть ли ещё какие-нибудь изменения аппетита или пищевых привычек, которые мы не упомянули? _____

Если контрольный вопрос подтверждён, определите частоту появления и выраженность нарушения аппетита и пищевого поведения

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю.
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Лёгкая - изменения аппетита или пищевого поведения наблюдаются, но они не привели к изменению веса и не причиняют беспокойства.
2. Умеренная - изменения аппетита или пищевого поведения наблюдаются и являются причиной незначительных колебаний в весе.
3. Сильная - наблюдаются явные изменения аппетита или пищевого поведения, они являются причиной колебания веса, смущают или причиняют иные беспокойства пациенту.

Приложение 3. Клинический случай – 1.

Больная Г., 82 года.

Наследственность отягощена слабоумливающими заболеваниями.

Мать больной умерла в 85 лет, причина смерти не известна. После 80 лет появились проблемы с памятью, стала плохо ориентироваться, перестала выходить из дома, совершенно не справлялась с приготовлением еды.

Отец погиб во время Великой отечественной войны в возрасте 41 года.

Младшая сестра – умерла в 76 лет. С 70 лет начались проблемы с памятью, параллельно с этим отмечались паркинсонические расстройства. Последние 3 года была обездвижена, обслуживалась сиделкой.

Больная родилась в Москве, старшей из 2-х сестер. Раннее развитие без особенностей. Образование высшее педагогическое. Окончила институт в 23 года, всю жизнь проработала преподавателем начальных классов. На пенсию вышла в 55 лет, работать в школе прекратила, но еще 4 года подрабатывала диспетчером в фирме «Заря». Замуж вышла в 25 лет, от брака имеет одну дочь. С мужем прожила 6 лет, затем развелась и замуж больше не выходила. По характеру всегда была упорной, порой упрямой, несколько эгоистичной. В работе ответственна, старалась быть на хорошем счету, при этом была излишне тревожной, все «принимала близко к сердцу». В воспитании дочери была строга, порой деспотична.

Перенесенные заболевания: в 43 года перенесла холицистэктомию. С 68 лет страдает гипертонической болезнью, последний несколько лет регулярно принимает гипотензивную терапию (капилар и ренитек), состояние довольно стабильно, подъемов АД не наблюдается. С 72 лет язвенная болезнь 12-ти перстной кишки. В настоящее время стойкая ремиссия.

Первые признаки ухудшения памяти стали отмечаться с 76 лет, когда стала несколько рассеянной, возникали трудности с датировкой прошлых

событий. При этом пациентка проживала одна, полностью себя обслуживала, свободно передвигалась по городу. В 2007г. (больной 80 лет) к ней переселяется ее младшая сестра, которая из-за болезни она уже не может проживать одна и нуждается в уходе. Через несколько месяцев пациентка начинает жаловаться своей дочери, что ей трудно ухаживать за сестрой и дочь нанимает сиделку. Постепенно у больной развивается тревога, возникают резкие перепады настроения, становилась гневливой, начинала звонить дочери высказывая различные претензии к сиделке, ругалась с ней, просила ее выгнать, говорила, что сама будет ухаживать за сестрой. В 2008г. сестра больной вместе с сиделкой переезжает на свою квартиру. Наша пациентка продолжает регулярно навещать сестру, во время посещений командует сиделкой, высказывает недовольства по поводу ухода за сестрой, а в беседах с дочерью начинает высказывать опасения, что сиделка каким-то образом присвоит квартиру сестры себе. Примерно в это же время (больной 81 лет) нарушения памяти прогрессируют, пациентка начинает путаться в текущих событиях, во времени. Себя обслуживает, ходит в магазины, покупает лекарства, готовит еду. При этом дочь стала замечать, что больная стала небрежна в одежде, подолгу может ходить в одном и том же, появились проблемы с соблюдением гигиенических навыков. С начала 2009г. (82 лет) реже стала посещать сестру, больше времени проводила дома, много времени тратила на поиски вещей, документов, денег. Начала регулярно посещать сберкасса, где устраивала скандалы. Кричала, что у нее со сберкнижки украли деньги, в качестве доказательства приносила старые аннулированные сберкнижки и требовала немедленно вернуть деньги обратно. Несколько раз обращалась в милицию по поводу кражи денег в сберкассе. В связи с таким состоянием в апреле 2009 г. впервые обратилась за консультацией в отделение болезни Альцгеймера НЦПЗ.

Результаты лабораторного обследования:

Клинический анализ крови: (08.04.09): Нв 136 г/л, эритроциты 4,44, тромбоциты - 329, лейкоциты 6,1, п\я - 4%, с\я - 64%, эоз - 4%, баз - 0%, лимф - 22%, мон - 6%, СОЭ 7 мм\ч.

Биохимический анализ крови (08.04.09): Общий белок 80 г/л, креатинин 102 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, АЛТ 15 Ед/л, АСТ 27 Ед/л, билирубин общий – 4,8 мкмоль/л, глюкоза 6,3 ммоль/л.

Общий анализ мочи (08.04.09): прозрачная, с/ж, реакция 5,0, относительная плотность – 1020, белка, глюкозы нет, эпителий плоский - немного, лейкоциты – 0-1-2в п/зр., эритроцитов нет, слизь - немного.

ЭКГ: 08.04.2009. Ритм синусовый. ЧСС 82 в мин. Отклонение ЭОС влево. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Диффузные изменения миокарда левого желудочка.

МРТ головы от 18.03.2009. Имеется нерезко выраженное повышение МР-сигнала перивентрикулярно диффузного характера. Боковые желудочки мозга симметричны, выражено расширены. Субарахноидальные пространства слабо расширены в проекции височных, теменных долей и полушарий мозжечка.

Заключение: внутренняя и наружная сообщающаяся гидроцефалия. Лейкоареоз.

Психический статус. На момент осмотра ориентировка во времени нарушена – может назвать только время года, месяц и год. В месте ориентирована правильно. Ориентировка в семейной ситуации и аутопсихическая ориентировка сохранены: точно называет возраст и дату рождения. Нарушения памяти на события недавнего и отдаленного времени существенно нарушены: не в состоянии припомнить событий, происходивших накануне, несколько дней, месяцев и лет тому назад. Ни одной даты значимых событий собственной жизни (дата рождения дочери, дата выхода на пенсию) не помнит. Отмечаются выраженные трудности запоминания серии простых слов. Последовательность называемых слов путает. После интерференции не припоминает ни одного из заученных слов. В собственной речи – затруднения припоминания слов, некоторые предметы назвать не может. Повторная речь без нарушений. Понимание обращенной речи практически не затруднено. Испытывает трудности при повторении сложносоставных слов. Собственно интеллектуальные функции умеренно нарушены: путается в трактовке логико-грамматических конструкций, конкретно понимает переносный смысл многих

пословиц, не в полной мере понимает сюжетные картинки. Совершает ошибки при последовательном вычитании, а также в примерах на сложение с двухзначными числами. Может составить и написать предложение. Копирование геометрических фигур не нарушено. По шкале MMSE суммарная оценка – 22 балла. Сама охотно рассказала, что у нее несколько раз в служащие сберкассы украли все деньги со сберкнижки. Пересказывая эти события, несколько раз повторяет свой рассказ в одних и тех же выражениях, забывая, что уже говорила об этом. Считает, что у нее из дома так же крадут вещи, посуду и лекарства, однако, кто это делает, конкретно назвать не может. Во время беседы отмечается неустойчивое настроение, легко раздражается по поводу «затянувшегося» разговора врача и дочери. Имеются проявления эмоциональной реакции на собственную несостоятельность, расстраивается, извиняется за ошибки, уклоняется от выполнения некоторых заданий, говоря, что она их все равно не сделает. Критики к заболеванию нет, считает себя в целом здоровой.

Пациентке была назначена терапия: кветиапин 100 мг/сут., галантамин по 8 мг/сут. с повышением дозы через 1 месяц до 16 мг/сут.

Повторный визит через 3 месяца после назначения терапии. Стала заметно спокойнее, проживает одна, большую часть времени проводит дома, много времени тратит на поиски вещей документов. Поведение в быту несколько беспорядочное, суетливое. Берется за несколько дел одновременно, часто не доводя их до конца. Самостоятельно одевается, умывается, ест. Может приготовить простые блюда, но предпочитает разогревать блюда приготовленные дочерью. Звонит только дочери и внуку по стационарному телефону. Мобильным телефоном пользоваться не может из-за смены аппарата (старый телефон потеряла, а новый освоить не смогла). За чистотой и порядком в доме на должном уровне не следит, протирает мебель и подметает пол, но делает это очень поверхностно. В магазин перестала ходить, т.к. все необходимое привозит дочь. В общении с дочерью перестала постоянно высказывать претензии, хотя периодически все равно обижается на нее, считает,

что она мало уделяет ей внимания. Иногда жалуется дочери, что у нее пропадают вещи, конкретно никого не обвиняет. Конфликты со Сбербанком прекратились, ходить туда перестала. Когнитивное функционирование остается на прежнем уровне. По шкале MMSE суммарная оценка – 23 балла.

На основании клинического (клинико-психопатологического и ретроспективного) и МРТ исследований поставлен диагноз деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом и с бредовыми расстройствами. Этап мягкой деменции. F00.110.

На момент осмотра состояние определялось синдромом мягкой деменции с выраженным мнестико-интеллектуальным снижением и корковыми очаговыми расстройствами, которые проявлялись речевыми нарушениями (преимущественно амнестической афазией). Типичным для позднего начала БА является преобладание мнестических нарушений над корковыми очаговыми расстройствами. Нарушения памяти охватывают как текущие события, так и события недавнего и отдаленного времени. Выражены трудности непосредственного воспроизведения, нарушено воспроизведение событий собственной жизни и их последовательности.

Помимо нарушений памяти у пациентки заметно снизились возможности повседневного функционирования. Справлялась с меньшим количеством домашних дел. Навыки самообслуживания оставались в достаточной мере сохраненными, хотя появилась необходимость в контроле за их выполнением.

В преморбиде личность больной характеризовалась паранойяльными чертами характера. К 76 годам у больной формируется синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа, который в основном проявляется дисмнестическими нарушениями. На этом фоне, попав в нестандартную ситуацию (тяжелая болезнь сестры, необходимость ухода за ней, появление посторонних людей в квартире), состояние больной декомпенсируется, заостряются паранойяльные черты личности, начинаются конфликты с родными и сиделками, появляется подозрительность, высказывает отдельные идеи ущерба.

К 81 году у пациентки формируется стадия мягкой деменции, которая характеризуется нарастанием когнитивного дефицита и уже на фоне выраженного когнитивного дефицита формируются стойкие бредовые идеи ущерба, которые сопровождаются аффективными расстройствами и поведенческими нарушениями, преимущественно в виде вербальной агрессии.

На фоне проводимой сочетанной терапии (ингибитор АХЭ и атипичный антипсихотик) наблюдается значительная редукция бредовых и аффективных расстройств, а также агрессии, при этом не происходит выраженного ухудшения когнитивного функционирования.

Таким образом, данное наблюдение иллюстрирует наиболее часто встречающийся паранойяльный бред ущерба у больного с поздним началом БА. Для данного типа пациентов характерно наличие паранойяльных преморбидных черт и формирование бредовых расстройств на фоне имеющегося когнитивного дефицита.

Приложение 4.

Клинический случай – 2.

Больной П., 65 лет.

Мать больной умерла в 80 лет, причина смерти не известна. После 65 лет стала испытывать проблемы с памятью, постепенно перестала себя обслуживать, требовался посторонний уход, временами отмечалось агрессивное поведение, из-за чего последние 5 лет жизни несколько раз госпитализировалась в психиатрический стационар.

Отец больного умер в 75 лет после ОНМК. До развития ОНМК когнитивных расстройств не отмечалось.

Старшему брату пациентки 75 лет, много лет злоупотреблял алкоголем. Около 7 лет отмечаются проблемы с памятью, а последние 2 года появились трудности с самообслуживанием, стал проживать с сиделкой.

Больной родился в Московской области, раннее развитие без особенностей. Образование высшее, в 27 лет окончил вечерний факультет Московского авиационно-технического института. Работал инженером-конструктором в авиационной промышленности (все время отработал на одном предприятии). На пенсии с 60 лет, но продолжал работать до 64 лет. Женат с 26 лет, от брака имеет одного сына. В настоящее время проживает в отдельной квартире вдвоем с женой. Характерологически всегда был очень обязательным, ответственным во всех делах, особенно переживал за свою работу, хотя с ней справлялся хорошо и периодически получал благодарности от руководства. В целом был довольно спокойным, но временами при неприятностях мог вспылить, стать раздражительным. В выполнении домашних обязанностей, также не имел проблем, успешно мог все починить, сделать ремонт. На протяжении жизни к врачам практически не обращался, в 25 лет перенес болезнь Боткина. Подъемов никогда АД не отмечалось.

Впервые жена обратила внимание на проблемы с памятью, когда больному исполнилось 55 лет. Периодами мог стать рассеянным, забыть какие-то текущие дела. Особенно эти проблемы возникали в период, когда пациент начинал волноваться или попадал в стрессовую ситуацию. С 57 лет начались трудности с ориентировкой на местности, особенно в малознакомых местах. При этом сам пациент замечал, что у него есть проблемы, переживал по этому поводу. С 59 лет проблемы с памятью начали усугубляться, появились трудности в освоении новых видов деятельности, в выполнении различных дел появилась медлительность, подолгу думал, как ему поступить. Настроение стало неустойчивым, легко расстраивался, часто посещали тревожные мысли, что он может потерять работу. При этом продолжал работать, со своими обязанностями справлялся. Постепенно с 60 лет на фоне нарастания когнитивных нарушений эпизоды тревоги стали практически ежедневными, переживал, что не справится с работой, все время жене задавал одни и те же вопросы, не выгонят ли его с работы. Постепенно начал путаться в датах, мог в выходные начать собираться на работу, не сразу понимал, что сейчас выходной день. В 62 года впервые обратился к неврологу по месту жительства, был рекомендован прием галантамина в дозе 16 мг/сут. На фоне приема ингибитора АХЭ состояние несколько улучшилось, стал менее тревожным. Продолжал ходить на работу, но уже не мог выполнить прежний объем работы, начал меньше общаться с сослуживцами, чтобы они не заметили его проблем. Текущую информацию фиксировал очень плохо, пытался все записывать, но часто путался в своих же записях. Стал еще более пассивен в домашних делах, не всегда мог сообразить, как ему поступить, но при подсказках жены доводил работу до конца. С 63 лет совсем перестал справляться с прежними обязанностями по работе, ему стали поручать копирование несложных схем, чертежей. Постепенно стали нарастать проблемы в быту, появилась небрежность в одежде, перестал мыться по собственной инициативе, принимал душ только после неоднократных просьб жены. Вновь усилилась тревога из-за работы, боялся увольнения, переживал, что если уволят, на что же они будут

жить. Постепенно перестал спать по ночам, появилась повышенная раздражительность. Стал крайне неохотно выезжать из дома, например, к сыну, а приехав туда, сразу же начинал собираться домой, перестал интересоваться внуками, хотя прежде любил с ними заниматься. В 64 года по настоянию жены уволился с работы, но периодически забывал, что он не работает, рано вставал, собирался на работу. В этот период прекратил прием галантамина и начал получать ривастигмин. После смены ингибитора АХЭ стал несколько спокойнее, менее тревожным. Постепенно нарастали проблемы с ориентировкой уже даже в хорошо знакомой местности. Перестал один выходить из дома, всюду ходил только в сопровождении жены. При ее отсутствии начинал беспокоиться, названивать ей по телефону, даже в квартире ходил за ней попятам или же сидел рядом. В 65 летнем возрасте вместе с женой поехал в гости к брату жены. Через несколько дней после приезда, стал обвинять жену в измене, считал, что у нее есть другой мужчина, при этом указывал на ее брата, в отношении жены был раздражителен, проявлял вербальную агрессию. Вынуждены были вернуться домой. По дороге домой успокоился, по отношению к жене вел себя спокойно, заботливо. В дальнейшем подобные эпизоды, повторялись еще несколько раз. Однажды за любовника жены принял сына, который приехал их навестить, начал выгонять его из дома, кричал на жену, обвинял ее в неверности. После ухода сына долго не мог успокоиться, плохо спал ночью, часто вставал, бродил по квартире. В связи с таким состоянием обратились за консультацией в отделение болезни Альцгеймера НЦПЗ.

Результаты лабораторного обследования:

Клинический анализ крови: (24.06.2010): Нв 157 г/л, эритроциты 4,93, лейкоциты 10,6, тромбоциты - 237, СОЭ 7 мм\ч.

Биохимический анализ крови 24.06.2010: Общий белок 83 г/л, мочевины 8 ммоль/л, креатинин 87 мкмоль/л, АлАТ 24 Ед/л, АсАТ 17 Ед/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, кальций 2,22 ммоль/л.

Общий анализ мочи: (24.06.2010): прозрачная, цвет светло-желтый, реакция 6,0, относительная плотность - 1025, белка, глюкозы нет, эпителий плоский немного, лейкоциты - единичные в п/зр., эритроцитов, цилиндров нет, слизь, соли, бактерии отсутствуют.

ЭКГ от 24.06.2010. Синусовая брадикардия, 58 в мин. Отклонение ЭОС влево. Неполная блокада правой ножки пучка Гисса.

МРТ головы от 03.03.2009 г. На полученных изображениях в веществе головного мозга больших полушарий, ствола и мозжечка объемных, очаговых и диффузных изменений не выявлено. Боковые желудочки мозга симметричны, умеренно расширены. Субарахноидальные пространства борозд больших полушарий умеренно расширены. Гипофиз не изменен.

Заключение: наружная и внутренняя сообщающаяся гидроцефалия.

Психический статус. Отказался заходить в кабинет к врачу, разговаривает с раздражением, высказывает недовольство, почему долго беседовали с его женой. После уговоров врача и жены соглашается пройти на беседу. В дальнейшем с врачом ведет себя корректно, старается при выполнении когнитивных тестов, переживает, если что-то не получается. Сознание ясное. Активно жалоб не высказывает, считает, что у него все в порядке. При наводящих вопросах соглашается, что есть проблемы с памятью, из-за них трудно было работать. Речь в умеренном темпе, грамматический строй не нарушен, словарный запас хороший. Повтор простых слов и семантически организованного материала не вызывает затруднений. Фонематические трудности плавного переключения в речи не выявляются. Эпизодов непонимания обращенной речи не отмечается, понимание логико-грамматических структур языка сохранено. Искажения слов и логоклонии отсутствуют. Повторная речь без нарушений. Понимание обращенной речи не затруднено. Ориентировка во времени несколько нарушена, не помнит текущее число, день недели. Полностью ориентирован в месте. Удовлетворительно ориентирован в собственной личности и ситуации. Память на события недавнего и отдаленного времени существенно нарушена: не в состоянии

вспомнить событий, происходивших накануне, несколько дней, месяцев и лет тому назад. Путается в хронологии и датах эмоционально значимых событий. При обследовании выявляются выраженные затруднения запоминания серии простых слов (3 из 10 при 1, 2 и 3 попытке). После интерференции не вспоминает ни одного из этих слов.

Выявляются расстройства пространственного гнозиса. Нарушено узнавание времени по реальным и «слепыми» часам. В тесте рисования часов путается при постановке стрелок. Узнавание изображений предметов нарушено частично, реалистические предметы узнает правильно. В сенсibiliзированных пробах – значительные ошибки. MMSE – 24 балла, за счет неточной ориентировки во времени, нарушений в серийном счете, ошибки при повторении фразы. Фон настроения достаточно ровный, ажитации, тревоги не отмечается. Отрицает идеи ревности к жене.

На основании клинического (клинико-психопатологического и ретроспективного) и МРТ исследований поставлен диагноз деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом и бредовыми расстройствами. Этап мягкой деменции. F00.010

Состояние больного определялось синдромом мягкой деменции с выраженным мнестико-интеллектуальным снижением и корковыми очаговыми расстройствами, которые проявлялись преимущественно гностическими и оптико-пространственными нарушениями. Нарушения памяти охватывают как текущие события, так и события недавнего и отдаленного времени. Выражены трудности непосредственного воспроизведения, нарушено воспроизведение событий собственной жизни и их последовательности.

Помимо нарушений памяти у пациента заметно снизились возможности в профессиональной деятельности и в быту. С домашними делами справляется только при контроле со стороны жены. Навыки самообслуживания оставались в достаточной мере сохраненными.

В преморбиде личность больного характеризовалась тревожными чертами характера. В 55 лет у больной формируется синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа, который в основном проявляется дисмнестическими нарушениями, легкими оптико-пространственными нарушениями и усилением тревожных черт характера. С 60 лет формируется этап мягкой деменции, который продолжается до настоящего времени. В последующем утяжелении корковых очаговых расстройств, и особенно гностических функций у пациента начинают возникать бредовые идеи ревности, которые сопровождаются выраженной агрессией.

Таким образом, данное наблюдение иллюстрирует появление бредовых симптомов у больного с ранним началом БА. В данном случае бредовые симптомы ревности стали проявляться при утяжелении корковой очаговой симптоматики, через 5 лет после начала этапа мягкой деменции.

Приложение 5

Клинический случай – 3.

Больной С., 78 лет

Наследственность нейродегенеративными заболеваниями не отягощена. Случаев деменции среди родственников не отмечено. Мать – умерла в возрасте 80 лет (причина неизвестна). Отец – умер скоропостижно в возрасте 50 лет (предположительно от инфаркта миокарда).

Пациент родился первым из 5 детей. Развивался по возрасту, был физически крепким. Образование среднее специальное. Работал токарем на заводе. Со своими обязанностями справлялся, быстро поднимался по карьерной лестнице, на пенсию вышел в 60 лет в должности начальника производственного отдела, но продолжил работать на заводе. По характеру был упрямым, требовательным, обладал лидерскими качествами. Всегда отличался хорошей памятью, наизусть помнил много телефонных номеров. В свободное от работы время активно занимался спортом, катался на лыжах и велосипеде. В 25 лет по возвращении из армии женился по любви, от брака двое сыновей, воспитывал их в строгости. Совместная жизнь складывалась непросто, уходил на 10 лет из семьи к другой женщине, после чего, добившись прощения жены, вновь вернулся. В 71 года прекратил работать. В 73 года овдовел. Жил один, справлялся с бытом, ходил в магазин, убирал квартиру, готовил, стирал.

Перенесенные заболевания: В возрасте 30 лет перенес операцию по поводу язвы желудка. С 74 лет страдает гипертонической болезнью 2 ст., регулярно принимает бисопролол по 2,5 мг, последние годы подъемов АД не отмечается. В 76 лет диагностирована незрелая катаракта правого глаза.

Когнитивное снижение отмечается примерно с 74 лет, когда сам стал жаловаться на рассеянность, легкую забывчивость на текущие события, при этом продолжал жить один, трудностей в выполнении повседневных обязанностей не наблюдалось. Постепенно проблемы с памятью нарастали,

стал путаться во времени, текущей ситуации, порой забывал, зачем вышел из дома, так мог по несколько раз ходить в магазин и возвращаться без покупок. Выраженное когнитивное снижение родственники заметили в начале весны 2012 года (77 лет). В этот период больной резко изменился в поведении, неожиданно начал выбрасывать вещи из квартиры, выбросил мясорубку, уют, семейные фотографии. Причин своего поступка не объяснил. На вопросы сына лишь приговаривал «не будь Плюшкиным». Вскоре пожаловался сыновьям, будто «что-то происходит с головой», «хоть под электричку бросайся». Постепенно стал замкнутым, апатичным, молчаливым, утратил интерес к какой-либо деятельности. Перестал сам готовить, ел то, что ему приносили родственники. Был консультирован психиатром по месту жительства, во время приема проявлял вербальную агрессию, сопротивлялся осмотру, кричал, что он «не псих». Начал принимать донепезил по 5 мг/сутки, прошел курс внутримышечных инъекций мексидола и актовегина (№ 10), без существенного эффекта. Постепенно нарастала пассивность, днем большую часть времени дремал, временами стал неопятен мочой. Так как, пациент не мог прожить один на период поиска сиделки в августе 2012г. переехал жить к младшему сыну. Практически сразу же после переезда стал полностью дезориентированным в ситуации, перестал узнавать родственников. Преимущественно в вечернее время становился возбужденным. Пытался уйти из дома, говорил, что ему «нужно работать». В ответ на попытку его задержать возбуждение усиливалось, бросался на сына, пытался схватить его за горло, кидался стульями, кричал, что его избивают. Вышеописанные эпизоды продолжались в среднем от 10 до 30 минут, повторялись раз в несколько дней. В связи с таким состоянием был госпитализирован в геронтопсихиатрическое отделение психиатрического стационара, где находился на лечении 1 месяц. Пациенту был рекомендован прием мемантина по 20 мг/сут. и кветиапина 75 мг/сут. После выписки проживал в своей квартире с сиделкой, так как нуждался в постороннем уходе. В поведении оставался пассивным, часто дремал в дневное время. Эпизоды возбуждения и агрессии больше не повторялось.

Результаты клинико-лабораторного обследования:

Клинический анализ крови: (25.10.12) Нв 145 г/л, эритроциты $5,01 \cdot 10^{12}$ г/л, тромбоциты $205 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $5,6 \cdot 10^9$ /л, п/я - 1%, сегм. 61%, эоз. 2%, баз. 0%, лимф. 29%, мон. 7%, СОЭ 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови: (25.10.12.) общий белок 64 г/л, мочевины 3,4 ммоль/л (2,5-8,3), креатинин 77 мкмоль/л (46-100), холестерин 5,82 ммоль/л (3,1- 5,18), триглицериды 3,72 ммоль/л, АлАТ 32 Ед/л, АсАТ 22 Ед/л, глюкоза-5,4 ммоль/л.

Общий анализ мочи: (25.10.12.) цвет св. желтый, прозрачная, реакция 6,5, относительная плотность 1020, белка - нет, глюкозы - нет, эпителий плоский - 1 /в поле зрения, лейкоциты - 1/ в поле зрения, эритроцитов, цилиндров, слизи, бактерий – нет

ЭКГ от 25.10.2012: Ритм из верхнебоковых отделов правого предсердия, брадикардия (ЧСС 55 уд/мин). ЭОС умеренно отклонена влево. Усилен левопредсердный компонент – дифференцировать между особенностями внутрипредсердной проводимости на фоне эктопического источника ритма и незначительной дилатацией левого предсердия. Сниженные процессы реполяризации в септальном отделе – клинически дифференцировать между неспецифическими изменениями и снижением кровоснабжения.

МРТ головного мозга от 23.10.2012.

В белом веществе лобных и теменных долей с обеих сторон, перивентрикулярно и субкортикально выявляются единичные очаги без признаков перифокальных изменений дистрофического характера. Периваскулярные пространства Вирхова-Робина несколько расширены в области базальных ядер с обеих сторон. Субарахноидальные пространства и межгиральные щели расширены по конвексимальной поверхности головного мозга, преимущественно в области лобных и теменных долей и в области Сильвиевых щелей, за счет умеренно выраженных кортикальных и субкортикальных атрофических изменений вещества мозга. Боковые

желудочки головного мозга симметричны, расширены, обычной конфигурации. III желудочек мозга расширен до 1,3см.

Заключение: МР-картина смешанной заместительной гидроцефалии с преобладанием внутреннего компонента. Единичные очаговые изменения белого вещества мозга дистрофического характера.

Сомато-неврологическое состояние удовлетворительное.

Психический статус: В ожидании осмотра на месте не удерживается, в сопровождении старшего сына прохаживается по коридору. Входит в кабинет медленной походкой, руки держит сложенными в карманах. Выражение лица безучастное. Гипомимичен, не жестикулирует. Интересы к беседе не проявляет. Голос тихий, маломодулированный. Речь заметно обеднена, на вопросы отвечает отдельными словами, зачастую не по существу. Полностью дезориентирован во времени и месте. Правильно называет свое имя, отчество и фамилию. Не знает своего возраста, говорит, что ему «82 года». Дату рождения не называет, полагает, что родился в «1943 году, а сейчас 63-й». Узнает обоих сыновей (которые сидят рядом), но имен их назвать не может, персеверативно повторяет «Александр Иванович и Александр Иванович». Затрудняется сказать, в каком городе и стране живет. При этом правильно называет имя поселка, в котором родился. Вспоминает, что работал на заводе «с сыновьями», по специальности «кочегар». На вопрос о любимых занятиях отвечает «дома, дома, дома». Полагает, что президента зовут «Александр Сергеевич». Повторяет, что не имеет телевизора, «все уничтожили». После просьбы уточнить, кто именно его уничтожил, резко раздражается, говорит, что это сделали сыновья, пытается покинуть кабинет. При попытке отвлечения постепенно успокаивается, садится на место, через несколько минут соглашается с тем, что его дети «хорошие». MMSE – 5 баллов. Проведение других психометрических тестов затруднено.

На основании клинического (клинико-психопатологического и ретроспективного) и МРТ исследований поставлен диагноз деменция при

болезни Альцгеймера с поздним началом и эпизодами спутанности. Этап тяжелой деменции. F00.142

Состояние определяется синдромом тяжелой деменции с выраженными корковыми очаговыми и мнестико-интеллектуальными расстройствами. Нарушения памяти охватывают как текущие события, так и события недавнего и отдаленного времени. Выражены нарушения непосредственного воспроизведения, а также воспроизведение событий собственной жизни и их последовательности. Отмечается диффузное практически равномерное поражение корковых очаговых функций и большая выраженность нарушения амнестического компонента корковых очаговых функций.

Первые признаки болезни отмечены в 74 года и проявлялись забывчивостью на события текущего времени. На протяжении последующих 3 лет нарастают расстройства памяти и внимания, отмечается усиление трудностей запоминания текущей информации и усвоения новых знаний, появляется дезориентировка во времени. К 77 годам формируется синдром умеренно-тяжелой деменции и к имеющимся мнестико-интеллектуальным нарушениям присоединились нарушения поведения и апатические расстройства, что приводит к социальной и бытовой дезадаптации и невозможностью самостоятельного проживания пациента.

Изменение привычных условий проживания, т.е. переезд на другую квартиру, привело к развитию состояния амнестической спутанности, которое сопровождается нарушением пространственного и лицевого гнозиса, также выраженным возбуждением, вербальной и физической агрессией. Следует отметить, что эти состояния у пациента развивались в вечернее время и продолжались короткими эпизодами от 10 до 30 мин.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует развитие эпизода амнестической спутанности у пожилого больного с тяжелой стадией БА после изменении привычных условий его содержания пациента.

Приложение 6.**Клинический случай – 4.**

Больной П., 71 год.

Наследственность слабоумливающими процессами не отягощена.

Мать умерла от рака желудка.

Отец умер скоропостижно, в преклонном возрасте.

Старший брат умер в 77 лет от острой сердечной недостаточности.

Средний брат проживает с дочерью в США.

Анамнез. Уроженец Челябинска, где мать находилась в эвакуации. В 1945г. семья вернулась в Москву. Окончил художественно-ремесленное училищт, полиграфический институт. Служил в ракетных войсках, демобилизовался по окончании срока службы. По специальности – художник-оформитель печатной продукции. Работал в таких издательствах, как «Эксмо», «Физкультура и Спорт», «Мысль». В начале 90-х годов пришлось работать не по специальности, что вызвало отчаяние, тревогу, испытывал беспокойство, что с ним будет дальше, подолгу не мог уснуть. На дому консультировался психиатром, была проведена длительная психотерапевтическая беседа, после чего вскоре освоил персональный компьютер, нашел работу по специальности, приобрели садовый участок. Медикаментозного лечения не получал, выравнилось настроение, восстановилась работоспособность. Но каждую весну и осень у него возникал спад творческой активности, не было необходимого вдохновения для работы. Был дважды женат, имеет от первого брака детей из двойни, теплые отношения сложились и с детьми второй жены, также из двойни. Жена умерла скоропостижно, когда больному было 62 года. Тяжело перенес утрату, принимал курсами антидепрессанты: паксил, эглонил, всего около 5 лет. Ездил на дачу, увлекся фотографией птиц, поддерживал связи с такими же как он любителями снимать птиц в условиях дикой природы. Коллекционировал холодное оружие, медали, керосиновые лампы, его как коллекционера знали на Вернисаже в Измайлово. Более тридцати лет не

употребляет алкоголь, но много курит. Периодически беспокоят боли в сердце, отмечались подъемы АД до 160/90 мм.рт.ст. Неоднократно лечился в кардиологических отделениях. В 68 лет после очередных жалоб на боли в сердце на фоне подъема АД скорой медицинской помощью был госпитализирован в ГКБ №20. В отделении вечером был растерян, не понимал, где он оказался, на потолке увидел крест, а на пачке сигарет написал какие-то произвольные цифры, а затем выяснял – чей это номер телефона. Это состояние возникло в первый вечер поступления в стационар и затем не отмечалось. После госпитализации сильно изменился. Стал задавать одни и те же вопросы, путал суточный ритм: день и ночь. Перестал ездить к детям в гости, ссылаясь на незначительные причины, а если и приходил по их настоянию, то был молчалив, безучастен в беседе, ни к чему не проявлял интерес. С 69 лет родственники стали замечать расстройства памяти и внимания. Постепенно забросил фотографию, занятия на велотренажере, перестал ездить на дачу, крайне редко выходил из дома, в основном в аптеку. Появились трудности припоминания текущей информации. Летом 2013г. (71 лет) назад упал дома, скорее всего от передозировки валокардина, разбил нос. Вызывал скорую медицинскую помощь с жалобами на загрудинные боли, был госпитализирован в кардиореанимационное отделение соматической больницы. Через 2 дня был выписан с диагнозом: «Гипертоническая болезнь II ст, риск 2. Энцефалопатия сложного генеза с эпизодами спутанности сознания». Во время пребывания в больнице порывался встать с постели, периодами говорил, что недавно путешествовал по французским кладбищам, ездил в Ленинградском метро. По дороге домой из больницы заявил, что едет к сыну на кладбище, считал, что он разбился, хотя сам с ним недавно разговаривал. На следующий день сообщил по телефону другу, что только что вернулся с дачи. Через пару дней эти явления полностью прошли. После выписки из больницы не смог работать на персональном компьютере, при этом уверен, что это из-за неполадок с компьютером, часто вызывает мастеров. Практически перестал пользоваться горячей водой, крайне редко моется, надевает старые, порой уже изношенные

вещи, новые не достает из шкафа. Питается чаем и цикорием с бутербродами, покупает блинчики в магазине. Снимает со сберкнижки большие суммы денег, рассовывает их в разные места. Часто путает время дня. Может вечером позвонить сыну и спросить: почему он так рано идет на работу.

Соматический анамнез. В 67 лет произведена холецистэктомия. С 69 лет страдает гипертонической болезнью, получает: бисопролол 5 мг утром, эналаприл 5 мг утром и 5 мг вечером.

Результаты клинико-лабораторного обследования:

Клинический анализ крови: (10.09.2013): Гемоглобин - 157 г/л, эритроциты - 4,93, лейкоциты - 10,6, тромбоциты - 237, п/я 5%, с/я 60%, эоз 1%, баз 1%, лимф 19%, мон 14%, СОЭ 10 мм\ч.

Биохимический анализ крови 10.09.2013: Общий белок 83 г/л, мочевины 8 ммоль/л, креатинин 113 мкмоль/л, АлАТ - 34 Ед/л, АсАТ - 24 Ед/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, кальций 2,22 ммоль/л., глюкоза - 6,2 ммоль/л.

Общий анализ мочи: (10.09.2013): прозрачная, цвет светло-желтый, реакция 6,0, относительная плотность - 1025, белка, глюкозы нет, эпителий плоский немного, лейкоциты - единичные в п/зр., эритроцитов, цилиндров нет, слизь, соли, бактерии отсутствуют.

ЭКГ от 10.09.2013. ЧСС 63 уд/мин, синусовый ритм, отклонение ЭОС влево, выраженные признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

МРТ головы от 05.09.2013 В веществе мозга больших полушарий выявляются единичные мелкие очаги повышенного МР-сигнала на T2ВИ, расположенные преимущественно перивентрикулярно. Боковые желудочки мозга симметричны, выражено расширены. Гиппокампы уменьшены в объеме. Субарахноидальные пространства борозд больших полушарий расширены, больше в лобно-височной области.

Заключение: Выраженная внутренняя и наружная сообщающаяся гидроцефалия. Очаговые изменения вещества мозга сосудистого характера.

Психический статус. Входит самостоятельно, изменений походки нет. Выглядит соответственно возрасту, охотно беседует, рассказывает о себе.

Просит называть его по имени. Обращенную речь понимает. Представляется художником по профессии и холериком по натуре с резкими перепадами настроения. Сообщает, что недавно лечился в больнице, где его фиксировали к постели, так как он устроил там «пляски Святого Вита», путешествовал в своем сознании по старому французскому кладбищу. Ему позже сказали, что он вел себя буйно. Активно жалоб не высказывает, но в процессе беседы выясняется, что бывают провалы в памяти, нарушения логики, путается с цифрами. Во времени ориентирован не точно, не знает текущее число, день недели. Затрудняется датировать события своей жизни, исторические факты. Не помнит, когда женился и развелся с первой женой, когда родились дети, когда женился повторно. Также не может вспомнить, когда умерли родители. Признается, что не всегда осмысливает, что читает, стал хуже владеть абстрактным мышлением. Путает годы лечения в стационарах, не помнит как давно страдает гипертонической болезнью. Паспортные данные определяет. Истощаем, нарушена способность концентрировать внимание, порой переспрашивает, в чем суть заданий при тестировании. Повторяет, что сейчас голова не хочет работать и как-то трудно мыслить. MMSE – т 22 балла, за счет неточной ориентировки во времени, нарушений в серийном счете, ошибки при повторении фразы. При тестировании выражена акустико-мнестическая афазия. Не оперирует обобщенными признаками предметов, пословицы интерпретирует преимущественно конкретно. Содержание прочитанного рассказа передает с наводящими вопросами. Не справляется с тестами на зрительную память, зрительное восприятие незаконченных предметов, копирование с пространственной перешифровкой. Не точно расставляет стрелки в тесте рисования часов, искажает их длину. Словарный запас обеднен, что подтверждают тесты на речевую активность.

На основании клинического (клинико-психопатологического и ретроспективного) и МРТ исследований поставлен диагноз деменция при

болезни Альцгеймера с поздним началом с эпизодами спутанности. Этап мягкой деменции. F00.140

Состояние определяется синдромом мягкой деменции с мнестико-интеллектуальным снижением и корковыми очаговыми расстройствами, которые проявляются афатическими и легкими оптико-пространственными нарушениями. Мнестические нарушения преобладают над корковыми очаговыми расстройствами и охватывают как текущие события, так и события недавнего и отдаленного времени. Выражены трудности непосредственного воспроизведения, нарушено воспроизведение событий собственной жизни и их последовательности.

Первые признаки болезни отмечаются с 68 лет и начинаются сразу после перенесенного эпизода спутанности сознания. У пациента развивается апатия и нарушением суточного ритма. Этап мягкой деменции формируется к 69 года, когда у пациента нарастают расстройства памяти и возникают проблемы с повседневным функционированием.

На фоне соматического неблагополучия (подъем АД) у пациента у больного развивалось состояние спутанности сознания. Первый непродолжительный эпизод совпал с началом когнитивного снижения, что является характерным для пожилых пациентов, когда эпизоды спутанности являются предвестниками развития деменции. Второй эпизод спутанности произошел через 3 года уже на фоне развившейся мягкой стадии БА. Данный эпизод был более затяжным, сопровождался возбуждением и развитием конфабуляторных эпизодов. Причиной развития нарушения сознания в этом случае послужило обострения гипертонической болезни в сочетании с передозировкой фенobarбитала. Следует отметить, что и после второго эпизода расстройства сознания произошло дальнейшее ухудшение как когнитивного, так повседневного функционирования. С этого времени у пациента появляются речевые и оптико-пространственные нарушения, теряются некоторые бытовые навыки.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует развитие эпизода конфабуляторной спутанности у больного с мягкой БА на фоне обострения соматической патологии и передозировки лекарственных препаратов.