

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр психического здоровья»
Российской академии медицинских наук

**Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни
Альцгеймера**

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Методология.....	3
<u>2.Определение</u>	<u>5</u>
3.Код по МКБ-10	<u>5</u>
<u>4.Профилактика.....</u>	<u>6</u>
<u>5. Скрининг.....</u>	<u>6</u>
6. Классификация.....	6
<u>7. Диагностика.....</u>	<u>7</u>
<u>8. Лечение.....</u>	<u>13</u>
<u>9. Чего нельзя делать.....</u>	<u>27</u>
<u>10. Прогноз.....</u>	<u>28</u>

1 МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по болезни Альцгеймера: Австрийского общества Альцгеймера “Dementia 2010”; Американской ассоциации гериатрической психиатрии, Ассоциации болезни Альцгеймера и Американского гериатрического общества; консенсус Национальных институтов здоровья США.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Исследования оценивали с использованием методологического перечня для рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в соответствии с принятыми критериями для исследований в психиатрии. На основании этих критериев и типа исследования определяли уровень доказательств от 1++ до 4 (таб. 1), что приводило к классу рекомендаций от А до D (таб. 2).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации.

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-*	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры контролируемых или когортных исследований. Высококачественные обзоры контролируемых или когортных исследований с очень низким риском эффектов перекрытия или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные контролируемые исследования со средним риском эффектов перекрытия или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-*	Контролируемые исследования со средним риском эффектов перекрытия или значимой вероятностью отсутствия причинной взаимосвязи

* исследования классифицированные как 1- и 2- не использовались в процессе разработки рекомендаций в связи с их высокой возможностью систематической ошибки оценки

3	Неаналитические исследования (например описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

При подготовке рекомендаций необходимо отличать силу рекомендаций от качества соответствующих доказательств. Данная система позволяет обосновать сильные рекомендации доказательствами низкого или значительно реже очень низкого качества, полученными в РКИ более низкого уровня или наблюдательных исследованиях. Одновременно слабые рекомендации могут основываться на высококачественных доказательствах. Первая ситуация складывается в редких случаях, когда не доказательства из включенных исследований, а другие факторы определяют силу рекомендаций, в то время как вторая ситуация отмечается не так редко.

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций^Δ

A	Высокая достоверность	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененных как 1+ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов
B	Умеренная достоверность	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененных как 2+ + напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Ограниченная достоверность	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененных как 2+ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Неопределённая достоверность	Доказательства уровня 3, 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

^Δ рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций основана на оценке оригинальных препаратов

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Настоящие рекомендации были представлены для дискуссии в предварительной версии на научно-практической конференции в 2013. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ «НЦПЗ РАМН» для того, чтобы лица, не участвующие в конференции, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

3 КОД ПО МКБ-10:

F00.0* Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом

F00.1* Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом

F00.2* Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная или смешанного типа

F00.9* Деменция при болезни Альцгеймера неуточненная

4 ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время высоконадежные критерии для профилактики когнитивных нарушений и БА отсутствуют. Недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать фармацевтические препараты или пищевые добавки, для предотвращения когнитивных нарушений или БА. В ряде эпидемиологических обсервационных исследований, в частности у пациентов среднего возраста, показано, что влияние на сосудистые факторы риска ведет к снижению риска БА (2+, C). Использование для профилактики БА эстрогенов, нестероидных противовоспалительных средств и статинов в настоящее время признается нецелесообразным ввиду отсутствия надежных доказательств их терапевтической эффективности и безопасности (3, D). В качестве средств превентивной терапии БА у пожилых пациентов исследовались разнообразные препараты, в том числе, ингибиторы ХЭ (донепезил, галантамин, ривастигмин), токоферол, препарат Гинкго билоба. Однако их возможность замедлить или приостановить клиническую манифестацию БА не нашла подтверждения (2+, D). Для профилактики деменции и прогрессирования когнитивного дефицита, особенно у пожилых лиц с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа и высоким генетическим риском по БА может применяться церебролизин, который должен вводиться внутривенно капельно (курсами 20 капельниц по 20,0 мл) (2+, C).

5 СКРИНИНГ

При наличии у пациента жалоб на снижение памяти, профессиональную и социальную дезадаптацию необходимо провести:

- объективное обследование для выявления характерных клинических признаков деменции;
- сбор анамнеза и выяснение семейной истории БА;
- консультацию психиатра;
- дифференциальную диагностику (см. «Дифференциальная диагностика»);
- Психометрическое обследование больного по когнитивным шкалам
- лабораторные параметры (гемограмма, электролиты (Na, K, Cl, Ca, PO₄), параметры функций почек и печени, сахар крови, параметры функций щитовидной железы (TSH, T₄), витамин B12/фолиевая кислота)
- КТ, лучше МРТ (состояние коры мозга, паттерны атрофии).

6 КЛАССИФИКАЦИЯ

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

БА с ранним началом (синонимы: тип 2 болезни Альцгеймера, пресенильная деменция альцгеймеровского типа) развивается преимущественно в пресенильном возрасте, сопровождается неуклонным прогрессированием нарушений памяти, интеллектуальной деятельности и высших корковых функций и приводит к развитию тотальной деменции с выраженными расстройствами речи, праксиса и оптико-пространственной деятельности (афато-апракто-агностическая деменция). По структуре синдрома деменции и основным клиническим характеристикам соответствует заболеванию, описанному впервые А. Alzheimer (1906) и получившему позднее его имя, т.е. собственно БА (здесь и далее именуется пресенильная БА).

БА с поздним началом (синонимы: тип 1 болезни Альцгеймера, сенильная деменция альцгеймеровского типа). Заболевание начинается в преобладающем большинстве случаев в старческом или (реже) пожилом возрасте с малозаметных нарушений памяти, общего интеллектуального снижения и личностных изменений, дальнейшем при неуклонном прогрессировании развивается тотальная деменция амнестического типа, сопровождающаяся общим снижением высших корковых функций, которые (в отличие от пресенильной БА) относительно редко достигают степени тяжелых корковых очаговых расстройств. От 75 до 85% случаев сенильной деменции альцгеймеровского типа начинаются в возрасте 65-85 лет, хотя ранние доклинические симптомы болезни могут в небольшой части случаев выявляться и ранее 60 лет. Продолжительность заболевания колеблется от 4 до 15 и более лет.

Кроме того, предусмотрено выделение *атипичной БА или деменции смешанного типа*, т. е. сочетания проявлений, характерных для БА и сосудистой деменции.

7 ДИАГНОСТИКА

В соответствии с диагностическими рекомендациями, разработанными международными экспертными группами, в том числе NINCDS-ADRDA (McKhan G.D. et al., 1984), DSM-IV (APA, 1994), CERAD (Mirra S.S. et al., 1994) и утвержденной ВОЗ Международной классификацией болезни 10-го пересмотра, *прижизненный диагноз БА* основан на присутствии следующих облигатных признаков:

–Наличие синдрома деменции (табл. 3);

–Развитие множественного дефицита познавательных функций, который определяется сочетанием: расстройств памяти с ухудшением запоминания новой и/или воспроизведения ранее усвоенной информации и присутствием по крайней мере одного из следующих

когнитивных нарушений: афазии; апраксии; агнозии; нарушения интеллектуальной деятельности;

–Нарушения как памяти, так и когнитивных функций должны быть выражены настолько, что они вызывают снижение социальной или профессиональной адаптации больного по сравнению с ее прежним уровнем

–Течение характеризуется постепенным малозаметным началом и неуклонным прогрессированием нарушений снижением когнитивных функций;

–Отсутствие данных клинического или специальных параклинических исследований, которые могли бы указать на то, что расстройства памяти и когнитивных функций обусловлены каким-либо другим заболеванием или повреждением центральной нервной системы, системным заболеванием, о котором известно, что оно может вызывать синдром деменции или состоянием интоксикации (см. «*Дифференциальная диагностика*»);

–Признаки перечисленных когнитивных нарушений должны выявляться вне состояний помрачения сознания;

–Анамнестические сведения и данные клинического исследования исключают связь выявляемых расстройств когнитивных функций с каким-либо другим психическим заболеванием (например, депрессией, шизофренией, умственной отсталостью и др.).

Таблица 3

Критерии диагностики синдрома деменции по МКБ-10 (1995)

Симптомы	Множественный дефицит высших корковых функций, включая нарушения памяти и по крайней мере одной из когнитивных функций: <ul style="list-style-type: none"> • речи • праксиса (исполнительной деятельности) • гнозиса (оптико-пространственной деятельности) • мышления
Степень выраженности	Ухудшение профессионального или социального функционирования
Длительность	Не менее 6 месяцев
Течение	Обычно хроническое или прогрессирующее
Причины	Церебральное заболевание или общее состояние (соматическое заболевание, интоксикация, в т.ч. медикаментозная), вторично влияющее на мозговую деятельность
Критерий исключения	Расстройство сознания

Применение перечисленных диагностических критериев позволило повысить точность клинической диагностики БА до 90-95% (Jellinger К.А., Vancher С., 1994), однако достоверное подтверждение диагноза возможно только с помощью данных нейроморфологического, как правило, посмертного исследования головного мозга. В соответствии с диагностическим

указаниями, разработанными международной группой экспертов (Mirra S.S. et al., 1993), морфологический диагноз деменции альцгеймеровского типа (БА) основывается на количественной оценке сенильных (нейритических) бляшек и нейрофибриллярных клубков, минимальное число которых в неокортексе и/или гиппокампе, необходимое для подтверждения диагноза, варьирует в зависимости от возраста больного к моменту смерти. Например, численность сенильных (нейритических) бляшек (при одновременном присутствии и нейрофибриллярных клубков) в любом из регионов неокортекса должна составлять в возрасте до 50 лет не менее $2-5/\text{мм}^2$, в 50-65 лет $8/\text{мм}^2$; в 66 -75 лет $> 10/\text{мм}^2$; и для лиц старше 75 лет $> 15/\text{мм}^2$. Введение указанных количественных параметров для установления облигатных диагностических морфологических признаков БА обусловлено тем, что сходные нейроморфологические изменения могут обнаруживаться не только при БА, но и у пожилых людей, не имеющих признаков деменции, а также при некоторых других формах патологии головного мозга.

В течении болезни традиционно выделяются **3 основные стадии: мягкой, умеренной и тяжелой деменции**. Иногда выделяют 2 дополнительные стадии – доклиническую стадию и стадию умеренно-тяжелой деменцией (промежуточная между умеренной и тяжелой).

Доклиническая стадия характеризуется начальными признаками мнестико-интеллектуального снижения (так называемая сомнительная деменция по Berg L. и соавт., 1993) в виде постоянной легкой забывчивости с неполным воспроизведением событий, небольшими затруднениями в определении временных отношений и в мыслительных операциях, с сохранностью или только незначительным ухудшением в социальной или профессиональной деятельности при полной сохранности повседневных видов активности.

На **стадии мягкой деменции** нарушения памяти (особенно на текущие события) усиливаются и становятся очевидными для окружающих, появляются трудности 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 пресенильной БА нарушения высших корковых функций (речи, праксиса, оптико-пространственной деятельности) уже на этапе "мягкой" деменции достигают отчетливой выраженности. Сенильная БА в отличие от пресенильного типа заболевания дебютирует исключительно амнестическими расстройствами. Последние чаще всего сочетаются с личностными изменениями по типу так называемой трансиндивидуальной (сенильной) перестройки структуры личности или (реже) или по психопатическому типу в виде резкого,

нередко гротескного заострения характерологических особенностей пациента. Лишь в исключительно редких случаях с самого начала болезни отчетливо выступают признаки снижения психической активности и аспонтанности.

На *стадии умеренно выраженной деменции* преобладают проявления амнестического синдрома в сочетании с нарушениями высших корковых функций, характерных для поражения височно-теменных отделов головного мозга, т.е. симптомы дисмнезии, дисфазии, диспраксии и дисгнозии. На этом этапе 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 с сенильным типом БА характерна амнестическая дезориентировка, с феноменом "сдвига ситуации в прошлое", т.е. с патологическим оживлением воспоминаний о далеком прошлом и ложными узнаваниями окружающих, которых больные принимают за лиц из своего прошлого.

На *стадии тяжелой деменции* состояние больных (вне зависимости от типа заболевания) характеризуется тотальной деменцией с глубоким распадом памяти, полной фиксационной амнезией и амнестической дезориентировкой, близкой к тотальной. 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.

На *заключительном этапе* тяжелого слабоумия (конечное или исходное состояние) разрушается вся психическая деятельность больных, присутствуют тяжелые неврологические расстройства, множественные насильственные двигательные феномены, автоматизмы и примитивные рефлексy, насильственные гримасы плача и смеха, нередко – эпилептические припадки, как развитие вынужденной ("эмбриональной") позы и контрактур. У больных с тяжелой сенильной деменцией конечный этап обычно формируется вслед за присоединением какой-либо соматической патологии, чаще всего пневмонии: на этом фоне быстро развивается кахексия, тяжелые дистрофические нарушения, эмбриональная поза.

Кроме когнитивных нарушений на разных этапах течения БА отмечаются поведенческие и психопатологические симптомы, которые представляют гораздо больший фактор риска для госпитализации больных, нежели когнитивные нарушения. 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. И наконец, присутствие поведенческих и психотических расстройств у больных деменцией статистически достоверно увеличивает расходы на содержание больных.

Поведенческие и психотические расстройства, сопровождающие развитие деменции на разных этапах ее формирования, имеют место более чем у 80% пациентов с БА на том или ином этапе ее развития. Примерно половина больных, наблюдающихся в амбулаторных подразделениях специализированных клиник и три четверти пациентов, находящихся в домах интернатах, обнаруживают различные поведенческие и психические симптомы деменции (ППСД). 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.

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

Дифференциальная диагностика. На заключительном этапе диагностического процесса уточняется нозологическая природа синдрома деменции, т.е. проводится дифференциация между БА и связанным с возрастом снижением памяти или синдромом мягкого когнитивного снижения («сомнительная деменция»), первичным нейродегенеративным процессом иного генеза (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная дегенерация, лобно-височная деменция, болезнь Крейцфельдта-Якоба, прогрессирующий надъядерный паралич и др.). Необходимо также исключить вероятность того, что синдром деменции вызван какой-либо иной причиной, т.е. по существу является вторичным по отношению к основному заболеванию. По разным данным существует от 30 до 100 возможных причин, которые могут вызвать у пожилого человека синдром когнитивного дефицита. Основные из них перечислены в таб. 4

Таблица 4.

Наиболее частые причины «вторичной» деменции.

<input type="checkbox"/> Церебральное сосудистое заболевание
--

- Опухоль головного мозга
- Нормотензивная гидроцефалия
- Черепно-мозговая травма (субарахноидальное кровоизлияние)
- Органная недостаточность (сердечно-легочная, почечная, печеночная)
- Метаболическо-токсические нарушения (хронический гипотиреозидизм, витаминная (В₁₂, фолиевая кислота) недостаточность)
- Онкологические заболевания (внецеребральные)
- Инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, хронический менингит)
- Интоксикация (в т.ч. медикаментозная)

Наиболее часто болезнь Альцгеймера приходится дифференцировать с *сосудистой деменцией*. Особую значимость при этом приобретает анализ объективных анамнестических сведений. Информация об остром начале заболевания, о перенесенных транзиторных нарушениях мозгового кровообращения с преходящими неврологическими расстройствами или кратковременными эпизодами помрачения сознания, сведения о ступенеобразном нарастании деменции, а также о колебаниях выраженности симптомов деменции на протяжении относительно короткого промежутка времени (или даже в течение одного дня) свидетельствуют о вероятном сосудистом генезе заболевания. Выявление объективных признаков церебрального сосудистого заболевания и очаговых неврологических знаков повышает вероятность этого диагноза. Для сосудистой деменции также характерны неравномерность поражения высших корковых функций и присутствие признаков подкорковой дисфункции. Наиболее существенную помощь в диагностике сосудистой деменции оказывает КТ/МРТ-исследование больного. Для мультиинфарктной сосудистой деменции характерно сочетание очаговых изменений плотности вещества головного мозга и нерезко выраженного расширения как желудочков, так и субарахноидальных пространств; для сосудистой деменции при энцефалопатии Бисвангера характерны КТ/МРТ-признаки поражения белого вещества головного мозга (лейкоараиозис).

Отграничение БА от *болезни Пика (лобной-височной деменции)*, которая также развивается постепенно и сопровождается прогрессирующими нарушениями высших корковых функций и развитием тотальной деменции, основывается на определенных качественных различиях в структуре деменции и динамике ее развития. В отличие от БА, при болезни Пика уже на ранних этапах возникают глубокие личностные изменения с аспонтанностью и оскудением речевой и двигательной активности или с дурашливостью и расторможенностью, а также стереотипные формы деятельности. В то же время, инструментальные функции интеллекта (память, внимание, ориентировка, счет и др.) долго остаются сохранными, хотя наиболее сложные стороны мыслительной деятельности (обобщение, абстрагирование, критика) нарушаются уже на начальном этапе развития болезни.

Особенно актуальна задача своевременного отграничения БА от *ряда нейрохирургических заболеваний* (объемные церебральные процессы, нормотензивная гидроцефалия), ибо ошибочная диагностика БА в этих случаях не позволяет своевременно использовать единственно возможный для спасения больного хирургический метод лечения. Не менее важна *правильная диагностическая квалификация случаев вторичной деменции*, то есть случаев слабоумия, обусловленных другими, например, общесоматическими (инфекционными, интоксикационными, метаболическими, эндокринными) заболеваниями или иными церебральными процессами (энцефалиты, травма головного мозга, субдуральная гематома и др.), которые при правильно и своевременно выбранной терапевтической тактике могут быть частично или даже полностью обратимыми.

Необходимость отграничения БА от *опухоли головного мозга* обычно возникает в том случае, если на ранних стадиях болезни преобладают те или иные корковые расстройства, опережающие по темпу прогрессирования нарушения мнестико-интеллектуальных функций. Правильной диагностической квалификации БА в этих случаях помогает отсутствие общемозговых нарушений (головная боль, рвота, головокружение и др.) и локальных неврологических симптомов. Присутствие общемозговых симптомов, появление локальных неврологических симптомов или эпилептических припадков на этапе, предшествующем развитию деменции, ставит диагноз БА под сомнение и требует обязательного проведения нейроинтраскопического и других параклинических исследований для исключения новообразования.

Гидроцефалитическая деменция или нормотензивная гидроцефалия – наиболее хорошо известная курабельная форма деменции, при которой своевременная операция шунтирования дает высокий терапевтический эффект и почти в половине случаев устраняет симптомы деменции. Она характеризуется триадой расстройств – постепенно прогрессирующей деменцией, нарушениями походки и недержанием мочи, причем последние два признака появляются, в отличие от БА, уже на относительно ранних этапах заболевания.

8 ЛЕЧЕНИЕ

В последнее десятилетие предметом многочисленных исследований были 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 уровне в ходе его развития. Это привело к разработке нескольких *основных стратегий патогенетической терапии БА*

(холинергическая и глутаматергическая) и нейротрофической терапии, способствующей повышению жизнеспособности ("выживаемости") нейронов и нейрональной пластичности.

Холинергическая стратегия терапии

Основные направления в разработке фармакотерапии БА традиционно основывались на доказательствах холинергической недостаточности, развивающейся в связи с прогрессирующей дегенерацией холинергических нейронов уже на ранних этапах развития БА. Доказано, что дефицит нейромедиатора ацетилхолина (АХ) лежит в основе проявлений когнитивной недостаточности и последующего формирования тотальной деменции. На основе этих данных были разработаны предпосылки ***холинергического направления терапии БА***. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, а также с числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков – основных морфологических признаков БА. В настоящее время для преодоления холинергической недостаточности используются главным образом ингибиторы ацетилхолинэстеразы АХЭ (1++, А). Наибольшую распространенность в последнее время приобрели ингибиторы АХЭ второго поколения: донепезил, ривастигмин и галантамин. Терапевтические эффекты этих препаратов в отношении когнитивных функций и повседневной активности при применении на протяжении 6–12 месяцев, так же как и безопасность их применения у больных с мягкой-умеренной деменцией, обусловленной БА, были убедительно показаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях (1++, А). Имеются также ограниченные доказательства эффективности ингибитора АХЭ первого поколения – ипидакрина (3, D).

Общие правила проведения холинергической терапии: 1) необходимость титрования дозы ингибитора АХЭ для определения максимально переносимой дозы, т.к. у данной группы препаратов выявлены дозозависимые эффекты (А); 2) замена на другой препарат этой группы или на глутаматергическую терапию в случае непереносимости начальной дозы ингибитора АХЭ (А); 3) одновременное применение только одного из ингибиторов АХЭ с доказанной клинической эффективностью; 4) Ингибиторы холинэстеразы нужно принимать длительно не менее 6 месяцев (1+, А) и избегать больших перерывов в лечении (2++, В); 5) Чтобы улучшить комплаенс, рекомендуется назначать всю суточную дозу ингибиторов холинэстеразы один раз в день (А).

Нежелательные явления, ограничения и противопоказания

В некоторых случаях применение ингибиторов АХЭ может сопровождаться нежелательными явлениями: диспепсией, тошнотой, рвотой, абдоминальными болями, диареей, снижением массы тела, утомляемостью, бессонницей, мышечными судорогами, обморочными состояниями, брадикардией, синоатриальная и AV-блокадой, головной болью,

головокружением, галлюцинациями, тревожным состоянием, агрессивным поведением, судорожными приступами.

Побочные эффекты и осложнения: аллергические реакции: кожный зуд, сыпь; холиномиметические эффекты: бронхоспазм, брадикардия, гиперсаливация, диарея, анорексия, тошнота, рвота, желтуха, головокружение, атаксия.

Ингибиторы АХЭ с осторожностью назначают при сопутствующей аритмии, при синдроме слабости синусового узла, при нарушении проводимости (синоатриальная блокада, атрио-вентрикулярная блокада), при бронхиальной астме, обструктивных заболеваниях легких, при язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки в анамнезе или при предрасположенности к ним. Следует соблюдать осторожность при назначении его больным, предрасположенным к обструкции мочевыводящих путей и судорожным состояниям, а также во время проведения наркоза или на фоне терапии НПВС. Препараты этой группы не назначают в сочетании с холинолитиками, холиномиметиками, а также с другими блокаторами холинэстеразы.

Противопоказаниями к приему ингибиторов АХЭ являются повышенная чувствительность или аллергическая реакция на препарат и тяжелые нарушения функции печени.

Препараты

Ривастигмин является центрально избирательным псевдообратимым (медленно обратимым) ингибитором холинэстеразы карбаматного типа, имеющим двойное действие. Ривастигмин ингибирует как АХЭ, так и бутирилхолинэстеразу (БуХЭ) и обладает тропностью к областям головного мозга, в наибольшей степени вовлеченным в патологический процесс – гиппокампу и коре больших полушарий.

Ривастигмин, капсулы 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг и 6 мг или трансдермальная терапевтическая система (ТТС) по 4,6/сут. и 9,5/сут. - применяют согласно следующему алгоритму: препарат назначается в дозах от 3 мг/сут. (1,5 мг 2 раза в день) до 12 мг/сут. (6 мг 2 раза в день) с пошаговым увеличением суточной дозировки на 3 мг/сут каждый месяц до достижения переносимой дозы препарата. Начальная доза: 1,5 мг 2 раза в день (утром и вечером). При появлении нежелательных явлений при приеме доз 9 или 12 мг/сут титрование прекращается и лечение проводится на предшествующей дозе (1++, А).

Лечение ривастигмином с применением ТТС (экселон-пластырь) следует начинать с дозы 4.6 мг 1 раз/сут. После 4 недель лечения, при хорошей переносимости, доза препарата увеличивается путем применения ТТС 9.5 мг/сут. Терапия ривастигмином в ТТС при меньшем количестве побочных эффектов обладает равной эффективностью с лекарственными формами для перорального применения (1+, А).

Донепезил – производное пиперидина – высоко специфичный обратимый ингибитор центральной АХЭ. Препарат обладает высокой биодоступностью. Ввиду отсутствия гепатотоксичности применение препарата не требует проведения в процессе терапии исследований функций печени. Донепезил не взаимодействует с такими широко применяемыми препаратами как фуросемид, дигоксин и сертралин.

Донепезил, таблетки по 5 мг и 10 мг - применяют внутрь согласно следующему алгоритму: начальная доза 5 мг принимают внутрь, вечером непосредственно перед сном. Лечение препаратом в дозе 5 мг/сут. продолжают на протяжении не менее 1 мес., при хорошей переносимости дозу донепезила повышают до максимальной — 10 мг 1 раз в сутки (1++, А).

Галантамин– холиномиметический препарат, двойным механизмом действия. Он усиливает эффекты ацетилхолина посредством модулирования никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и обратимого ингибирования АХЭ.

Галантамин, таблетки по 4 мг, 8 мг и 12 мг или капсулы пролонгированного действия по 8 мг, 16 мг и 24 мг - применяют внутрь согласно следующему алгоритму:

В течение первых 4х недель назначается в капсулах суточной дозе 8 мг/сут один раз утром или в таблетках по 4 мг дважды в день (утром и вечером). При хорошей переносимости с 5й недели назначается в капсулах дозе 16 мг/сут. один раз утром или в таблетках по 8 мг 2 раза в день. При недостаточной эффективности и хорошей переносимости доза может быть увеличена (начиная с 9 недели) до 24 мг/сут. один раз утром в капсулах или в таблетках по 12 мг 2 раза в день(1++, А).

Ипидакрин обладает полимодальным действием. Он является ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ), блокатором калиевых каналов клеточной мембраны, воздействует на постсинаптическую передачу нервного импульса, увеличивая активность м-холинорецепторов и оказывает влияние на катехоламиную систему. Блокада калиевых каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса, что обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель.

Ипидакрин, таблетки 20 мг – применяют внутрь согласно следующему алгоритму:

Период титрования дозы составляет 9-15 дней. Начальная доза – 10 мг применяется 1 раз в день в течение 5 дней, затем производят повышение дозы до 20 мг /сут. Последующее повышение дозировок до достижения терапевтической дозы осуществляют также через каждые 5 дней на 10 мг. Терапевтическая доза 60 мг/сут – 80 мг/сут. Прием препарата осуществляется 2 раза в день (утром и днем) (2+, С).

Холина альфосцерат – одно из производных холина, обладает свойствами центрального холиномиметика. При поступлении в организм он превращается в метаболически активную форму холина – фосфорилхолин, который обогащает холинергические синапсы, тем самым увеличивая синтез ацетилхолина. Вторым механизмом действия глиатилина – участие в анаболических процессах, ответственных за мембранный фосфолипидный и глицеролипидный синтез определяет положительное влияние препарата на функциональное состояние мембран, на увеличение массы тела рибосом и митохондрий и на формирование цитоскелета нейронов.

Холина альфосцерат (глиатилин) (капсулы по 400 мг, ампулы по 1000 мг) назначается в дозах от 1200 мг/сут. Капсулы принимают 3 раза в день до еды. Раствор вводят в/м или в/в (медленно) 1 раз/сут. Минимальная длительность терапии 3 месяца (2+, С).

Глутаматергическая стратегия терапии

Установлено, что при БА существенно снижено число глутаматных рецепторов в области гиппокампа – ключевой зоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа и уровень снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции. Успешно разработана концепция глутаматопосредованной эксайтотоксичности и получены экспериментальные и нейropатологические данные, подтверждающие участие этого механизма в процессе нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Клиническая эффективность мемантина при БА исследована в многочисленных зарубежных и отечественных двойных-слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных, а также в открытых исследованиях. В исследованиях установлено, что курс лечения мемантином в течение 12 недель значительно улучшает когнитивное и повседневное функционирование больных, снижает зависимость от ухода, улучшает поведенческие симптомы у пациентов с умеренной и тяжелой БА и хорошо переносится (1++, А).

Мемантин – является неконкурентным низкоаффинным антагонистом NMDA-рецепторов. Он позволяет физиологически активировать NMDA-рецепторы в процессе нейрональной передачи сигнала и одновременно блокирует обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию NMDA-рецепторов. Мемантин, применяемый на стадии мягкой и умеренной деменции, обеспечивает симптоматическое улучшение когнитивных функций за счет того, что блокирует патологическую активацию NMDA-рецепторов и снижает “шум”, обусловленный длительной слегка повышенной концентрацией глутамата или гиперактивацией NMDA-рецепторов и связанным с этими процессами патологическим притоком кальция в постсинаптические нейроны. При

применении на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции акатинол мемантин способен вызывать нейропротективный и позитивный симптоматический эффекты на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов, что способствует поддержанию повседневной активности пациента.

Мемантин одобрен для лечения больных БА на стадии умеренной и тяжелой деменции (1++, А). На стадии мягкой деменции мемантин рекомендуют применять при отсутствии эффекта холинергической терапии или при наличии в структуре синдрома деменции нарушений моторики (моторная дисфазия, моторная диспраксия) (2++, В).

Мемантин, таблетки 10 и 20 мг - применяют внутрь согласно следующему алгоритму: начальная доза препарата 5 мг 1 раз в сутки утром в течение 7 дней. В каждые следующие 7 дней доза мемантина повышается на 5 мг/сут. до терапевтической дозы 20 мг/сут (по 10 мг утром и днем или однократный прием по 20 мг утром). Для улучшения комплайенса всю суточную дозу мемантина, рекомендуется применять одномоментно один раз в день (1+, А). Минимальная длительность терапии – 3 месяца.

У пациентов с тяжелой или умеренно тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера (MMSE 5–14 баллов) эффективно использование комбинированной терапии мемантина и донепезилом (1+, А).

Препарат противопоказан при индивидуальной повышенной чувствительности к препарату и выраженных нарушениях функции почек. К побочным эффектам и осложнениям относятся головокружение, чувство усталости, беспокойство, повышенная возбудимость, тошнота, ощущение «тяжести» в голове.

Нейропротективная (нейротрофическая) стратегия терапии

На основе полученных в последнее десятилетие доказательств вовлечения в патогенез первичных нейродегенеративных заболеваний, и в первую очередь – БА, дефицита нейротрофических ростовых факторов (НРФ) разработана ***нейропротективная (нейротрофическая)*** стратегия терапии.

Церебролизин способен редуцировать процесс аномального амилоидогенеза, препятствовать активации клеток нейроглии и продукции воспалительных цитокинов, тормозить процесс нейроапоптоза, стимулировать производство стволовых клеток – предшественников нейронов, а также рост дендритов и формирование синапсов, и таким образом препятствовать реализации различных патогенетических механизмов, ведущих к нейродегенерации и нейрональной гибели при БА. Достоверные симптоматические эффекты курсовой терапии церебролизином при лечении БА, так же как и безопасность его применения в высоких суточных дозах (30 мл) к настоящему времени доказана в ряде клинических плацебо-контролируемых исследований (2++, В). В некоторых работах

получены данные о наличии долговременного (от 2 до 6 месяцев), т.е. проявляющегося вне активной курсовой терапии, эффекта препарата (2+, С).

Церебролизин (ампулы по 5 и 10 мл) применяется в/в капельно в 100,0 мл физ. раствора, начиная с 5,0 мл. Во 2-й день вводится 10,0 мл препарата, и каждый последующий день доза повышается на 5,0 мл до максимальной дозы 30,0 мл. Последующие инфузии церебролизина производятся в дозе 30,0 мл. На курс терапии – 20 в/в инфузий. Рекомендуется проведение курсов церебролизина 1-2 раза в год: на стадии мягкой деменции – в рамках монотерапии (2++, В); на стадии умеренной деменции – в составе комплексной пролонгированной терапии в сочетании с холинергической или глутаматергической терапией (2+, С).

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к одному из компонентов препарата, при эпилепсии, тяжелой почечной недостаточности, опухолях, а также при наличии в структуре деменции бредовых и галлюцинаторных расстройств, агрессии или психомоторного возбуждения.

При чрезмерно быстром выполнении инфузий возможно ощущение жара, потливость, головокружение, поэтому рекомендуется медленное (в течение 30-40 мин.) введение препарата.

Алгоритм и особенности применения медикаментозной патогенетической терапии при болезни Альцгеймера приводится в таб. 5.

Таблица 5

Алгоритм и особенности применения медикаментозной патогенетической терапии при болезни Альцгеймера

Стадия деменции	Основные клинические задачи, необходимые действия, возможные особенности	Основная тактика лечения, препараты, дозировки (уровень доказательности)	Критерии эффективности и
Мягкая деменция	Поддержание когнитивного и повседневного функционирования пациента, профилактика прогрессирования деменции. Наблюдение у геронтопсихиатра не реже 1 раза в 6 месяцев, при необходимости (для диагностики и подбора терапии) направление в специализированные клиники. Индивидуальный подбор патогенетической и нейропротективной терапии на основе особенностей течения заболевания и сочетания клинических симптомов.	Церебролизин по 20,0 в/в капельно №20, не реже 1 курса в год (2++, В)	Улучшение когнитивных функций, стабилизация состояния
Особенности	Выраженное прогрессирование заболевания (нарастание мнестико-интеллектуальных расстройств и функциональной	Ингибиторы АХЭ: ривастигмин (1++,А) донепезил(1++,А)	Стабилизация когнитивных расстройств и

	недостаточности в течение 6 месяцев).	галантамин (1++,А) ипидакрин (2+, С) холина альфосцерат (2+, С)	нарушений повседневной активности
	При отсутствии эффекта от холинергической терапии или при наличии нарушений моторных функций (моторная дисфазия, моторная диспраксия) в структуре синдрома мягкой деменции.	Мемантин (2++, В)	Стабилизация когнитивных расстройств и нарушений повседневной активности
Умеренно выраженная деменция	Стабилизация состояния когнитивных функций и возможности самообслуживания. Наблюдение у геронтопсихиатра не реже 1 раза в 6 месяцев, при необходимости – направление в специализированные клиники. Индивидуальный подбор патогенетической и нейропротективной терапии на основе особенностей течения заболевания и сочетания клинических симптомов.	Курсовое лечение акатинолом мемантино (1++, А) или одним из ингибиторов АХЭ (1++, А) (ривастигмин, донепезил, галантамин), ипидакрин(2+, С), в сочетании с нейротрофической терапией (2+, С) (церебролизин)	Улучшение функционирования в быту, стабилизация состояния или замедление прогрессирования деменции.
Умеренно-тяжелая и тяжелая деменция	Поддержание возможности минимального самообслуживания, (особенно пользования туалетом), облегчение ухода за пациентом.	Мемантин 20 мг/сут. постоянно (1++, А) или комбинированная терапия мемантина и донепезила (1+, А).	Стабилизация состояния, поддержание гигиенических навыков, облегчение ухода за больным

Общие правила проведения терапии ППСД

Терапия ППСД представляет собой важный аспект в лечении БА, поскольку ведение пациентов с ППСД включает широкий диапазон психофармакотерапии и психосоциальной помощи больному и его семье. При появлении у пациентов с деменцией психотических расстройств (бредовых, галлюцинаторных, делирия), агрессивного поведения, возбуждения, необходимо провести тщательное обследование для исключения присоединившейся соматической патологии или декомпенсации соматических заболеваний (инфекция мочевыводящих путей, патология сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, бронхолегочная инфекция и т.п.). Необходимо также исключить интоксикацию, в том числе медикаментозную и нежелательные холинолитические эффекты медикаментозных средств. При обнаружении соматической патологии или декомпенсации имеющихся у больного соматических заболеваний лечение осуществляется в соответствии с Протоколом ведения больных с соответствующим синдромом выявленного заболевания.

В настоящее время для терапии поведенческих и психотических нарушений при БА используются следующие группы препаратов: антипсихотики, антидепрессанты,

противосудорожные средства и анксиолитики. Ввиду того, что всем перечисленным группам препаратов присущи нежелательные эффекты, в том числе и антихолинергические, имеются определенные ограничения в их применении. Бензодиазепины не следует назначать для лечения галлюцинаций или бредовых идей (A). Бензодиазепины с высоким риском накопления препарата т.е. с периодом полужизни препарата и/или активных метаболитов более 24 часов (например диазепам и флунитразепам), не следует назначать лицам пожилого возраста с деменцией (D). Противозипилептические средства (вальпроевая кислота, карбамазепин, габапентин) хотя и могут быть использованы в отдельных случаях у агитированных пациентов с деменцией, но они не являются препаратами выбора (D).

Использование нейролептиков, как типичных, так и атипичных антипсихотиков потенциально увеличивает риск инсульта и повышает смертность среди пожилых больных деменцией (A). Поэтому антипсихотические препараты следует использовать, только в том случае, если симптомы являются серьезными, а другие мероприятия, в том числе исключение соматических причин или любой связи с одновременно используемыми медикаментами, показали неэффективность (A). Если при назначении антипсихотического препарата в течение 5-7 дней состояние пациента не улучшается выбранный антипсихотик должен быть заменен другим. Антипсихотическая терапия назначается на 3-4 недели, после редукции психотических и поведенческих расстройств дозу препарата постепенно снижают (на протяжении 1 нед.), а затем его отменяют. Если на фоне отмены или снижения суточной дозы психопатологическая симптоматика появляется вновь или усиливается, лечение продолжают в прежней терапевтической дозе. Проведенные исследования показали, что рисперидон(1++), оланзапин (1++) и кветиапин (2++) эффективны при психотических симптомах у пациентов с деменциями.

Использование галоперидола и других нейролептиков в качестве препарата второй линии, после замены одного антипсихотического препарата на другой, можно допустить в отдельных случаях т.к. описаны тяжелые нежелательные эффекты и случаи смерти после назначения галоперидола, а также тяжелые экстрапирамидные моторные расстройства и нарушения когнитивных функций (C).

Рисперидон является препаратом выбора при психотических симптомах и поведенческих нарушениях у пациентов с БА (1++, A). Это единственный атипичный антипсихотик, который для этих целей официально одобрен в России. Установлено, что рисперидон обнаруживает наименьшее сродство с ацетилхолиновыми рецепторами, даже по сравнению с другими атипичными антипсихотиками: клозапином и оланзапином, а следовательно имеет еще более низкую, чем у этих препаратов вероятность вызывания нежелательных антихолинергических эффектов. Проведенные ранее зарубежные клинические испытания,

доказывающие эффективность рисперидона, дают основание для заключения о том, что рисперидон, применяемый в дозах 1-2 мг/сут., эффективен для лечения психозов, симптомов агрессии и других поведенческих нарушений у пациентов с БА (1++, А).

Рисперидон - назначается в дозе от 0,5 мг/сут. до 1мг/сут., (оптимальная дозировка 1,0 мг/сут.), при необходимости доза может быть увеличена до 1,5-2 мг/сут. Доза делится на 2 приема (утро и вечер).

Наиболее частыми из вызываемых риперидоном нежелательных явлений оказались мышечная слабость, заторможенность, сонливость, легкая скованность, гипо- и амимия. Эти симптомы появлялись к концу 4й нед. терапии, чаще всего на дозе препарата, превышающей 1,0 мг/сут. После снижения дозировки препарата указанные симптомы исчезали.

Кветиапин представляет собой производное дибензодиазепина с широким диапазоном аффинитета к различным подтипам рецепторов центральной нервной системы. Результаты проведенных исследований показали, что *кветиапин эффективен и безопасен при лечении поведенческих и психопатологических расстройств у пожилых больных с деменцией (2+, С)*. В процессе терапии одинаково успешно редуцировались как психотические, так и поведенческие нарушения. Следует отметить, что выраженность психопатологической симптоматики достоверно уменьшалась уже при применении относительно малых доз кветиапина – от 50 до 300 мг/сут.. При этом наибольшие дозы кветиапина приходилось применять для купирования бредовых и галлюцинаторных расстройств (в среднем 150 мг/сут) и относительно меньшие – для лечения агрессивного поведения (100 мг/сут.) и депрессивных и тревожно-фобических расстройств (100 мг/сут) (3, D).

Кветиапин рекомендуется назначать в дозах от 50 мг/сут. до 300 мг/сут., (оптимальная дозировка от 100 до 200 мг/сут.). Суточная доза делится на 2 приема (утро и вечер).

Нежелательные явления наблюдались примерно у 20,0% больных. Наиболее частым из нежелательных явлений были жалобы на мышечную слабость, которые прекращались после снижения дозы препарата. Реже отмечались повышенная сонливость в дневное время и ортостатическая гипотензия.

Тиоридазин - нейролептик, оказывающий антипсихотическое, транквилизирующее, антидепрессивное. Механизм антипсихотического действия связан с блокадой постсинаптических допаминергических рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Обладает также симпатолитическим и м-холиноблокирующим действием. В малых и средних дозах оказывает анксиолитическое действие, снижает чувство напряженности и тревоги, в более высоких дозах проявляет антипсихотические (нейролептические) свойства. В средних терапевтических дозах не вызывает экстрапирамидных нарушений и сонливости. Оказывает альфа-адреноблокирующее действие

и подавляет высвобождение гормонов гипофиза и гипоталамуса, однако блокада допаминовых рецепторов увеличивает выделение гипофизом пролактина.

Тиоридазин рекомендуется назначать в дозе от 20 мг/сут. до 60 мг/сут. Доза делится на 3 приема (утро, день, вечер).

Препарат назначают на 4-6 недель, после редукции психотических и поведенческих расстройств постепенно (на протяжении 1 нед.) дозу препарата постепенно снижают, а затем его отменяют. При рецидивировании или усилении психопатологической симптоматики лечение продолжают в прежней терапевтической дозе

Тиаприд - нейролептик с антидофаминергическим действием. Оказывает снотворное, седативное, анальгезирующее действие. Устраняет дискинезии центрального происхождения. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга.

Пациентам пожилого возраста тиаприд назначают от 100 до 300 мг/сут. Суточная доза делится на 2 приема (утро и вечер).

Препарат назначают на 4-6 недель и после редукции психотических и поведенческих расстройств постепенно (на протяжении 1 нед.) дозу препарата постепенно снижают, а затем его отменяют. При рецидивировании или усилении психопатологической симптоматики лечение продолжают в прежней терапевтической дозе.

Терапии депрессивных расстройств при деменции

Для лечения депрессивных расстройств, тревоги, беспокойства, дисфории на всех стадиях деменции назначаются антидепрессанты. При БА не рекомендуется назначение трициклических антидепрессантов, из-за серьезных антихолинергических эффектов, а также в связи с риском гипотензии, замедления сердечной проводимости, заторможенности, увеличения веса. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, эффективны при депрессивных расстройствах при БА и не имеют неблагоприятных антихолинергических эффектов (2++, В).

Циталопрам – СИОЗС, обуславливает практически полное отсутствие таких нежелательных эффектов, как отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие, ортостатическая гипотензия, седативный эффект и сухость во рту.

Опыт его применения при деменции показал, что они могут успешно воздействовать на такие симптомы как беспокойство, раздражительность (2++, В). На протяжении всего курса терапии циталопрамом отмечаются немногочисленные и сравнительно

незначительные по выраженности нежелательные эффекты (бессонница, увеличение продолжительности сна, сыпь и повышенная утомляемость, трудности концентрации внимания, эмоциональное безразличие, ортостатическое головокружение).

Циталопрам рекомендуется назначать в дозе 20 мг/сут 1 раз в день

Препарат назначается примерно на 1-2 месяца, после редукции симптомов дозу препарата постепенно (на протяжении 1 недели) снижают, а затем его отменяют. При рецидивировании симптоматики или усилении, лечение продолжают в прежней терапевтической дозе.

Пирлиндол относится к тетрациклическим соединениям и является гидрохлорид-8-метил-1,10-триметиленипиперазино-(1,2-а) индола. Это производное индола, имеющее элементы структурного сходства с серотонином, а также с резерпином и другими конденсированными индольными производными.

Больным с БА пирлиндол рекомендуется назначать в дозе 75-150 мг/сут разделенной на 3 приема (3, D).

Препарат назначается примерно на 1-2 месяца и после редукции симптомов постепенно (на протяжении 1 недели) дозы препарата снижают, а затем его отменяют. При рецидивировании психопатологической симптоматики или ее усилении, лечение продолжают в прежней терапевтической дозе.

Тразодон – антидепрессивное средство, производное тиазолопиридина; оказывает тимолептическое, анксиолитическое, седативное и миорелаксирующее действие. Имеет высокое сродство к некоторым подтипам серотониновых рецепторов, подавляет обратный захват серотонина; на нейрональный захват норадреналина и дофамина влияет мало. Не оказывает антихолинергического действия, не ингибирует МАО, не изменяет массу тела.

Тразодон при приеме в низких дозах (50–150 мг) в вечернее время улучшает сон у пациентов с деменцией (2+, C).

Препарат назначается примерно на 1 месяц, после редукции симптомов дозу препарата постепенно (на протяжении 1 недели) снижают, а затем его отменяют. При рецидивировании симптоматики или усилении, лечение продолжают в прежней терапевтической дозе.

Ингибиторы АХЭ и мемантин при терапии ППСД

В последнее время появились данные о влиянии ингибиторов АХЭ и других холинергических агентов на поведенческие расстройства при деменции. Холинергическая терапия обладает не только прокогнитивной, но и психотропной активностью, что объясняют воздействием на паралимбические структуры лобных и височных долей мозга. Сочетание ингибиторов АХЭ и антипсихотической терапии более благоприятно влияет на динамику выраженности поведенческих и психотических симптомов деменции.

Результаты проведенных исследований таким образом свидетельствуют о том, что применение у больных с деменцией холинергической терапии не только улучшает когнитивные функции, но и позитивно влияет на выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции (1++, А), а также существенно сокращает необходимость использования психотропных средств, а в ряде случаев позволяет полностью отказаться от их приема (2+, С).

Мемантин, в дополнение к его положительному воздействию на когнитивные функции и повседневное функционирование, может быть эффективным в лечении (профилактике) поведенческих симптомов у пациентов с умеренной и тяжелой БА. Как при монотерапии мемантином, так и при комбинированной терапии мемантином и донепезилом отмечается позитивный эффект в отношении таких поведенческих нарушений как агрессия и раздражительность, а также в отношении бредовых расстройств (1+, А).

Ингибиторы АХЭ и мемантин используются по стандартным схемам (см. разделы холинергическая и глутаматергическая стратегии терапии).

Алгоритм применения медикаментозной терапии у больных с поведенческими и психотическими 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	При сочетании с депрессивными расстройствами	Холинергическая терапия в сочетании с антидепрессантами: Циталопрам 20 мг/сут (2++, В), Пирлиндол 75-150 мг/сут. (3, D). 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, галлюцинации) без агрессивного поведения, возбуждения,	Холинергическая терапия в сочетании с антипсихотической терапией (Тиоридазин - в дозе 20-60 мг/сут. (3, D) или Рисперидон - в дозе от 0,5-2 мг/сут (1++, А). или Кветиапин - в дозе от 50-300 мг/сут.) (2+, С) 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	Редукция психотической симптоматики

		типичных нейролептиков и длительного (более 2 недель) назначения бензодиазепиновых транквилизаторов из-за антихолинергических эффектов и высокого риска развития побочных экстрапирамидных расстройств (3, D)	
	При амнестической спутанности, делириозных эпизодах, галлюцинаторной спутанности (наиболее часто возникают вследствие инфекции мочевого тракта, при обострении соматических заболеваний, стрессовых событиях, после хирургических вмешательств, при осложнениях медикаментозной терапии).	Тщательное соматическое обследование. При выявлении интеркуррентного заболевания или органичной недостаточности – лечение соматической патологии (А). Холинергическая терапия в сочетании с антипсихотической терапией (Тиаприд - от 100 до 300 мг/сут.(3, D) или рисперидон - в дозе от 0,5. до 1 мг/сут.(1++, А) или кветиапин - в дозе от 50 до 300 мг/сут. (2+, С) до исчезновения психотических симптомов	Редукция психотической симптоматики улучшение когнитивного и повседневного функционирования.

Стадия деменции	Основные клинические задачи и необходимые действия, возможные особенности	Основная тактика лечения, препараты, дозировки	Критерии эффективности (конечные точки лечения)
Умеренно выраженная деменция	Сочетание с депрессивными расстройствами	Терапия ингибиторами АХЭ или мемантином в сочетании с антидепрессантами: циталопрам 20 мг/сут (2++, В), пирлиндол 75-150 мг/сут. (3, D)	Редукция депрессивной симптоматики
	При появлении поведенческих нарушений или психотических расстройств без агрессивного поведения, возбуждения,	Терапия ингибиторами АХЭ или мемантином в сочетании с антипсихотической терапией ((Тиоридазин - в дозе 20-60 мг/сут. (3, D) или Рисперидон - в дозе от 0,5-2 мг/сут (1++, А). или Кветиапин - в дозе от 50-300 мг/сут.) (2+, С) . 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 (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 органичной недостаточности – лечение соматической патологии (А). Терапия ингибиторами АХЭ или мемантином при необходимости добавление антипсихотической терапией (Тиаприд - от 100 до 300 мг/сут.(С) или рисперидон - в дозе от 0,5. до 1 мг/сут.(А) или кветиапин - в дозе от 50 до 300 мг/сут. (В) до	Редукция психотической симптоматики.

		исчезновения психотических симптомов	
	При изменении ритма «сон – бодрствование»	Терапия ингибиторами АХЭ или мемантином в сочетании с сероквелем 25-100 (2+, С) мг вечером или тразодон 50–150 мг/сут. (2+, С) 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

Стадия деменции	Основные клинические задачи и необходимые действия, возможные особенности	Основная тактика лечения, препараты, дозировки	Критерии эффективности (конечные точки лечения)
Умеренно-тяжелая и тяжелая деменция	При поведенческих нарушениях, состоянии спутанности, агрессии, тревоге, беспокойстве, насильственных криках и т.п.	Соматическое обследование. При исключении соматической патологии или на фоне ее коррекции (при необходимости) мемантин 20 мг/сут. (1+, А) как монотерапия или в сочетании с донепезилом 10 мг/сут (1+, А). При необходимости подключение антипсихотической терапии (тиоридазин - в дозе 20-60 мг/сут. (3, D) или рисперидон - в дозе от 0,5-2 мг/сут (1+, А). или кветиапин - в дозе от 50-300 мг/сут.) (2+, С) до исчезновения ППСД	Редукция поведенческой симптоматики, улучшение функционирования в быту и облегчение ухода за больным.
	При изменении ритма «сон-бодрствование»	На фоне приема мемантина сероквел 25-100 мг (2+, С) вечером, тразодон 50–150 мг/сут. (2+С). 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.

9. ЧЕГО НЕЛЬЗЯ ДЕЛАТЬ. ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ.

Ингибиторы АХЭ и мемантин нужно принимать длительно (А) и избегать больших перерывов в лечении (А).

Антипсихотические препараты следует использовать, только если симптомы являются серьезными, а другие мероприятия, в том числе исключение соматических причин или

любой связи с одновременно используемыми медикаментами, показали неэффективность (А).

Бензодиазепины с высоким риском накопления препарата (период полужизни препарата и/или активных метаболитов превышает 24 часа), например диазепам и флунитразепам, не следует назначать лицам пожилого возраста с деменцией (D). Не следует назначать бензодиазепины для лечения галлюцинаций или бредовых идей (А).

Не рекомендуется назначение трициклических антидепрессантов, из-за серьезных антихолинергических эффектов, а также в связи с риском гипотензии, замедления сердечной проводимости, заторможенности, увеличения веса (С).

Нельзя комбинировать ИОЗС с МАО-А, это может вызвать тяжелые побочные эффекты (А).

10 ПРОГНОЗ

Поскольку в основе заболевания лежит прогрессирующий нейродегенеративный процесс, прогноз заболевания крайне неблагоприятен. При обеспечении долговременной адекватной патогенетической и симптоматической терапии возможно замедление прогрессирования деменции или даже его стабилизация на ограниченный период (в пределах 6 мес — 3 года в зависимости от стадии заболевания к началу терапии).