

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

И.В. Колыхалов¹, Г.А. Рассадина²,
С.И. Гаврилова¹

¹Научно-методический центр по изучению
болезни Альцгеймера и ассоциированных
с ней расстройств ГУ НЦПЗ РАМН

²Клиническая психиатрическая больница
№ 15 г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Поведенческие и психопатологические расстройства сопровождают развитие болезни Альцгеймера (БА) на разных этапах её формирования. Эти расстройства создают членам семьи гораздо больше трудностей, чем недостаточность когнитивных функций и являются наиболее частой причиной госпитализации. Многие исследователи связывают появление поведенческих и психопатологических симптомов при деменции с недостаточностью холинергической системы. Применение у больных с БА холинергической терапии не только улучшает когнитивные функции, но и позитивно влияет на выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции и существенно сокращает использование психотропных средств для коррекции этих состояний.

Изучение клинической эффективности холинергической терапии (на моделях экселона и нейромедина) для лечения психотических и поведенческих расстройств у больных с различной тяжестью БА было проведено в трёх невыборочных группах больных (61 чел.). Пациенты 1-й группы получали антипсихотическую терапию и экселон, во 2-й – антипсихотическую терапию и нейромедин, в 3-й – только антипсихотическую терапию. В процессе терапии во всех группах отмечалась положительная динамика психотических и поведенческих симптомов по шкале Neuropsychiatric Inventory (NPI). При этом в группе больных, лечившихся экселоном, выявлены достоверные различия в динамике поведенческих и психотических расстройств по сравнению с группой получавшей нейромидин уже после 1 месяца терапии. К моменту окончания терапии динамика этих показателей у пациентов 1-й группы оказалась достоверно лучшей по сравнению как со 2-й, так и с 3-й группой. Достоверных различий по данным показателям между 2-й и 3-й группами выявлено

не было. Следует отметить, что в процессе терапии, по мере улучшения состояния у части пациентов снижались дозы антипсихотиков, а некоторые пациенты совершенно прекратили приём этих лекарств.

Таким образом, присоединение экселона к стандартной методике лечения больных БА с психотическими расстройствами с помощью антипсихотической терапии оказывает 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 экселон. 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.

Болезнь Альцгеймера (БА) принадлежит к числу наиболее распространённых и тяжёлых по своим медико-социальным последствиям заболеваний позднего возраста. До недавнего времени основные усилия исследователей были направлены на коррекцию когнитивного дефицита при БА. За последнее десятилетие разработаны и нашли широкое применение в клинической практике медицинские препараты, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, специально направленные на лечение когнитивных нарушений, вызванных БА.

Кроме когнитивных нарушений у больных БА отмечаются различные поведенческие и психопатологические симптомы. Нарушения поведения создают членам семьи гораздо больше трудностей, чем недостаточность когнитивных функций и являются наиболее частой причиной госпитализации таких пациентов.

Поведенческие и психопатологические расстройства, сопровождают развитие БА на разных этапах её формирования. На начальных этапах заболевания у 92 % больных выявляется один из поведенческих или психотических симптомов, а у 80 % наблюдается сочетание двух и более симптомов (Т. Норе et al., 1999). Эти симптомы не являются постоянными, длительное время могут флюктуировать, а риск их повторения достаточно высок.

Психотические нарушения при БА представлены бредовыми расстройствами и галлюцинациями, которые появляются на фоне деменции. Распространённость бредовых расстройств при кросс-секционных исследованиях колеблется от 40 до 65 %, галлюцинаций – от 10 до 20 % (J.K. Cooper et al., 1991; С. Ballard et al., 1996). Наиболее часто бредовые расстройства при БА представлены идеями воровства, преследования, неверности и ошибочной идентификацией членов семьи и домашнего местоположения. Они отличаются малой продуктивностью и однообразием, что обусловлено прогрессирующим слабоумием, на почве которого они возникают. Бредовые расстройства носят в основном интерпретативный характер, по мере углубления слабоумия они становятся всё более отрывочными, скудными и постепенно исчезают.

Из галлюцинаторных расстройств чаще встречаются зрительные, нежели слуховые галлюцинации: соответственно в 13 % и 10 % случаев (А. Burns et al., 1990). Галлюцинаторные состояния продолжаются короткое время, отличаются также рудиментарным, редуцированным характером.

Депрессивные расстройства при БА обычно возникают в начале заболевания или могут предшествовать симптомам когнитивного снижения на протяжении нескольких лет (P. Chen et al., 1999). Лёгкие и умеренные депрессивные расстройства более распространены (10–30 %), чем тяжёлые депрессии (C.G. Lyketsos et al., 1997). Признаки сниженного настроения у пациентов с БА, часто сочетаются с социальной изоляцией, снижением аппетита, нарушениями сна, раздражительностью, ажитацией и тревогой. Они появляются на ранней стадии заболевания, когда есть понимание своей когнитивной несостоятельности. Депрессивные симптомы выявляются более чем у 30 % больных (C.G. Gottfries, 1997).

Из поведенческих симптомов наиболее часто наблюдаются апатия, агрессия, беспокойство и раздражительность. Одно из наиболее частых проявлений собственно поведенческих нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера – апатия и отсутствие мотиваций (M.S. Mega et al., 1996). Апатия проявляется потерей интереса к повседневной деятельности, увлечениям или социальным обязанностям. При деменции развитие апатии связывают со снижением мозгового кровотока и метаболизма глюкозы в срединных отделах лобных долей (A.H. Craig et al., 1996). Проявления апатии хорошо поддаются терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы (J.L. Cummings, 2000).

Агрессия представляет собой комплекс симптомов, которые приводят к наиболее частым обращениям к психиатрам. Агрессивные симптомы подразделяются на физическую и вербальную агрессию. Признаки физической агрессии включают: удары, толчки, щипки, пинки и т. п., проявления вербальной агрессии – крики, проклятия, словесные оскорбления и т. п. Агрессия наблюдается у 70 % больных БА и связана с более поздним началом деменции и выраженным когнитивным снижением (R.E. Tractenberg et al., 2002).

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 пациентов с БА. По данным J.L. Cummings (2000), поведенческие симптомы выражены у больных с более серьёзным холинергическим дефицитом. При БА психопатологические симптомы возникают при приёме антихолинергических препаратов. Так, например, снижение когнитивных функций и бредовые расстройства развиваются при приёме атропина (J.L. Cummings, C. Beck, 1998). T. Sunderland и соавт. (1987) отметили, что при внутривенном введении антихолинергического препарата скополамина больные БА становились возбуждёнными, а альтернативное использование холинергических препаратов снимало это возбуждение. D.G. Gorman и соавт. (1993) в простом слепом перекрёстном исследовании сравнили влияние физостигмина и галоперидола на поведенческие симптомы у больных БА и выявил, что оба препарата достоверно уменьшали возбуждение у больных.

Таким образом, многие исследователи связывают появление поведенческих и психопатологических симптомов при деменции с недостаточностью холинергической системы.

В последнее время появились исследования о влиянии ингибиторов АХЭ и других холинергических агентов на поведенческие расстройства при болезни Альцгеймера. Известно, что первое поколение этих препаратов (физостигмин, такрин) и

препараты нового поколения, такие как донепезил (арисепт), ривастигмин (экселон), галантамин (реминил) несомненно улучшают когнитивные функции у таких больных. Однако, по мнению J.L. Cummings и D.L. Kaufer (1996), 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, ажитацию, а частично и психотические симптомы (J.L. Cummings, D.L. Kaufer 1996).

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 (D.L. Kaufer, J.L. Cummings, 1995; M.A. Raskind et al., 1997).

В открытом исследовании 86 пациентов БА, M.S. Mega и соавт. (1999) оценили профиль поведенческих симптомов для двух групп пациентов, респондеров и нереспондеров. Пациенты, которые ответили на терапию донепезилом, имели более выраженные бредовые симптомы, ажитацию, депрессию, беспокойство, апатию и раздражительность. Исследователи сделали выводы, что пациенты с более серьёзными поведенческими расстройствами, более вероятно, дадут положительный ответ на терапию донепезилом.

По данным J.R. Shua-Halm и соавт. (2002) лечение ривастигмином пациентов с тяжёлой стадией болезни Альцгеймера сопровождалось уменьшением поведенческих расстройств и возбуждения, что позволило в 73 % случаев отменить антипсихотические препараты, которые пациенты получали одновременно с ривастигмином.

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 группой плацебо (M. Rosler et al., 1998). А в последующем двухлетнем открытом исследовании было установлено, что психопатологические расстройства продолжали редуцироваться на протяжении года. Было отмечено достоверное улучшение настроения, по сравнению с началом терапии, к 52 и 104 неделям терапии и достоверное уменьшение галлюцинаций к 52-й неделе терапии.

В открытом исследовании была изучена терапевтическая эффективность галантамина у 22 пациентов БА на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции, в частности, в отношении психотических и поведенческих симптомов (С.И. Гаврилова и соавт., 2005). 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 оставались достоверно положительными по сравнению с исходной оценкой вплоть до окончания 8-недельного курса лечения. После завершения терапии галантамином лишь у 14 % больных сохранялась необходимость в приёме нейролептиков, а у 28 % пациентов – антидепрессантов.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о том, что применение у пациентов с БА холинергической терапии не только улучша-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследованных групп больных

Показатель	Группы		
	Экселон	Нейромидин	Контроль
Число больных	20	21	20
Средний возраст, лет	79,9 ± 6,0	80,1 ± 4,3	78,3 ± 6,3
Стадия деменции			
мягкая	7	7	7
умеренная	7	7	7
тяжёлая	6	7	6
Психометрические тесты			
MMSE	13,5 ± 6,9	14,4 ± 5,2	14,9 ± 6,0
ADAS-cog	43,4 ± 11,3	44,2 ± 9,3	41,1 ± 11,4
NPI	25,2 ± 13,0	20,2 ± 11,9	26,9 ± 13,6

ет когнитивные функции, но и позитивно влияет на выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции и существенно сокращает использование психотропных средств необходимых для коррекции этих состояний, а в ряде случаев позволяет полностью отказаться от их приёма.

В Научно-методическом центре по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН было проведено сравнительное изучение клинической эффективности холинергической терапии (на моделях экселона и нейромидина) для лечения психотических и поведенческих расстройств у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Клиническое исследование выполнялось как простое, открытое в трёх невыборочных группах больных (61 чел.) с различной тяжестью БА. Все пациенты имели поведенческие или психотические расстройства, в связи с чем они находились на стационарном лечении в женском геронтопсихиатрическом отделении ПКБ № 15 г. Москвы. Пациенты 1-й группы получали экселон в сочетании с антипсихотической терапией, во 2-й – нейромидин в сочетании с антипсихотической терапией, в 3-й – только антипсихотическую терапию. Распределение больных по группам, в зависимости от тяжести деменции и результатов выполнения психометрических тестов представлено в таблице 1.

Не было установлено достоверных различий между исследуемыми группами ни по тяжести когнитивных нарушений, ни по выраженности психотических и поведенческих расстройств. Все 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 поведенческих и психотических расстройств проводилась по шкале Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Пациенты 1-й группы получали патогенетическую терапию экселоном в дозе 6 мг/сутки, пациенты 2-й группы – нейромидином в дозе 60 мг/сутки, а пациентам 3-й группы никакой патогенетической терапии не назначали. Так как в исследуемой когорте у всех пациентов были достаточно выражены поведенческие и психотические расстройства, большинство больных получали и антипсихотическую терапию. Так в 1-й и 2-й группах соответственно только 2 и 3 пациента не получали никакой дополнительной терапии, кроме холинергической. Остальные пациенты принимали атипичные антипсихотики и нейролептики. В 1-й группе 7 человек получали атипичные антипсихотики (сероквель и рисполепт) и 11 пациентов принимали типичные нейролептики (тиапридал, соннапакс, галоперидол, пропазин и хлорпро-тиксен). Во 2-й группе атипичные антипсихотики принимали 4 пациента (сероквель и зипрекса) и 14 больных получали традиционные нейролепти-

Рис. 1. Частота поведенческих и психотических нарушений (в %) в различных группах больных БА до начала исследования



ки (тиапридал, галоперидол, хлорпро-тиксен, соннапакс и клопиксол). В 3-й (контрольной) группе все больные получали антипсихотическую терапию: 7 – атипичные антипсихотики (сероквель и рисполепт) и 13 – нейролептики (тиапридал, галоперидол, пропазин и хлорпро-тиксен).

До начала терапии поведенческие нарушения, оцениваемые по шкале NPI, во всех группах были очень выражены. В 1-й группе больных наиболее часто наблюдалось абберрантное моторное поведение и раздражительность (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 (рис. 1). Во 2-й группе бредовые расстройства и агрессия выявлялись у 52,4 % больных, галлюцинации – у 9,53 %, из поведенческих нарушений чаще всего отмечалась тревога (66,7 %), абберрантное моторное поведение (66,7 %) и раздражительность (61,9 %), депрессивные расстройства и расторможенность отмечались у 42,9 %, а апатия – у 28,6 % больных. В 3-й группе наиболее часто встречалась тревога (85 %), абберрантное моторное поведение (80 %), расторможенность (80 %) и раздражительность (65 %), депрессивная симптоматика была у 55 % пациентов, апатия – у 30 % больных. Меньше чем у половины больных (по 45 %) отмечались бредовые расстройства и агрессия и у четверти пациентов наблюдались галлюцинации (25 %).

Таким образом, психотические расстройства и агрессия в поведении чаще наблюдались в группах, получавших патогенетическую терапию, тревожно-депрессивный спектр поведенческих расстройств – в контрольной группе.

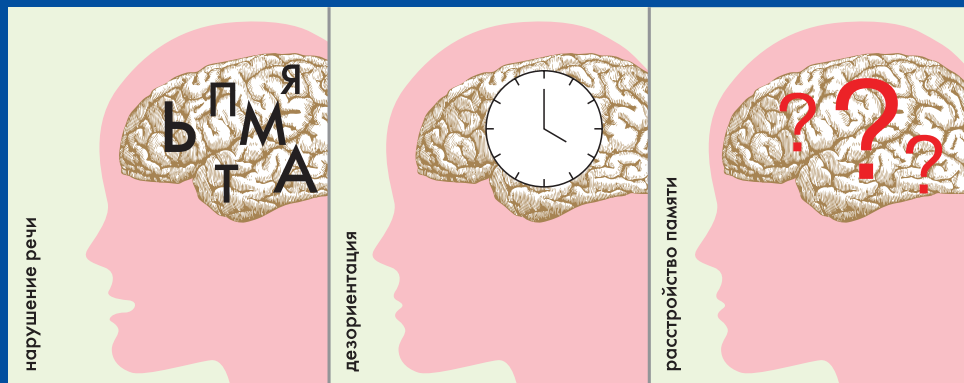
В процессе терапии во всех группах отмечается положительная динамика психотических и поведенческих симптомов по шкале NPI (рис. 2). При этом в группе больных, лечившихся экселоном, выявлены достоверные различия в динамике поведенческих и психотических расстройств по сравнению с группой, получавшей нейромидин, уже после 1 месяца терапии. К моменту окончания терапии динамика этих показателей у пациентов 1-й группы оказалась достоверно лучшей по сравнению как со 2-й, так и с 3-й группой. Достоверных различий по данным показателям между 2-й и 3-й группой выявлено не было.

Анализ отдельных групп симптомов, оценивавшихся по шкале NPI показал, что в 1-й группе

ЭКСЕЛОН®

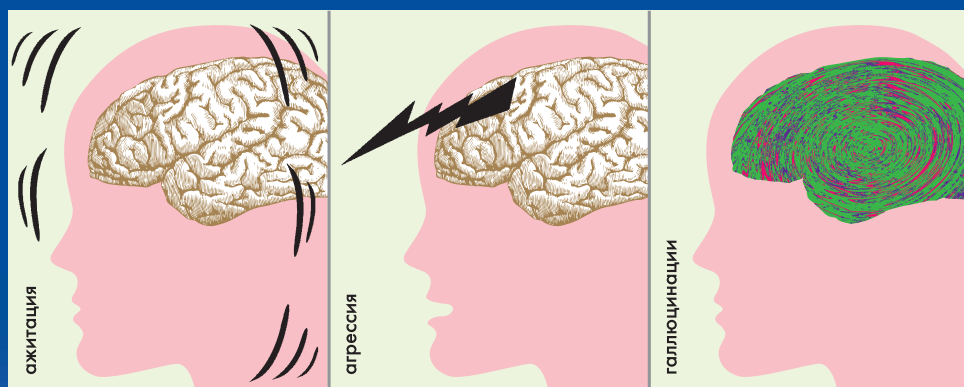
(ривастигмин)

БОЛЬШЕ, ЧЕМ УЛУЧШЕНИЕ ПАМЯТИ



УЛУЧШЕНИЕ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ^{1,2}

УЛУЧШЕНИЕ И СОХРАНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ^{2,5,6}



УЛУЧШЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ^{3,4}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Ривастигмин (в форме гидротартрата). Капсулы 1,5 мг, 3,0 мг, 4,5 мг или 6,0 мг. Раствор для приема внутрь 2 мг/мл.

Показания. Слабо и умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа (вероятная болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера). Слабо или умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона.

Способ применения и дозы. Лечение всегда следует начинать с дозы 1,5 мг 2 раза в сутки, как в начале терапии, так и при ее возобновлении. При условии хорошей переносимости доза может быть увеличена, с минимальным интервалом в 2 недели, до 3 мг 2 раза в сутки, далее - до 4,5 мг 2 раза в сутки, и до максимальной - 6 мг 2 раза в сутки. Нежелательные эффекты могут уменьшиться после пропуска одной или нескольких доз препарата. Если нежелательные эффекты сохраняются, суточную дозу препарата следует снизить до предыдущей хорошо переносимой больным дозы.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к ривастигмину, другим производным карбамата или другим компонентам препарата. Тяжелые нарушения функции печени.

Предосторожности. Применять с осторожностью (как и прочие холиномиметики) у больных с синдромом слабости синусового узла, нарушениями проводимости (сино-атриальная блокада, атриовентрикулярная блокада); эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки; заболеваниями органов дыхания в настоящее время или в анамнезе; обструкцией мочевыводящих путей, предрасположенностью к судорогам. Безопасность применения Экселона при беременности и в период лактации не установлена. В случае отмены препарата на несколько дней, лечение следует возобновлять с минимальной суточной дозы с целью снижения риска возникновения нежелательных реакций (например, рвоты). Так же, как и при применении других холиномиметиков, нежелательные эффекты отмечались в течение короткого периода времени после повышения дозы.

Взаимодействие. Холиномиметические средства; антихолинергические средства; миорелаксанты сукцинил-холинового типа, применяемые во время наркоза.

Побочное действие. Очень часто и часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, снижение аппетита, диспепсия, головокружение, головная боль, сонливость, тремор, ажитация, спутанность сознания, повышенная потливость, уменьшение массы тела, недомогание, чувство усталости, астения. Иногда: бессонница, депрессия, синкопе, случайные падения, нарушения лабораторных показателей функции печени. Редко - стенокардия, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки,

судороги, сыпь. Очень редко - сердечная аритмия (брадикардия, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, тахикардия), повышение артериального давления, инфекции мочевыводящих путей, галлюцинации, кровотечения из ЖКТ, тяжелая рвота, приводящая к разрыву пищевода, и панкреатит легкой степени тяжести.

Форма выпуска. Капсулы по 28 шт. в упаковке.

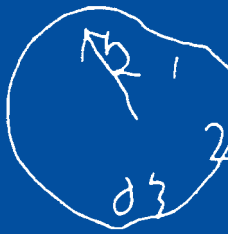
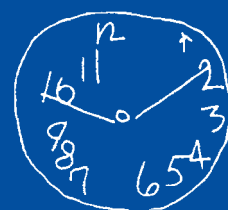
Раствор для приема внутрь: 50 мл во флаконе.

Примечание для врачей. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Капсулы. Новartis Фарма АГ Швейцария, произведено Новartis Фармасьюттика С.А., Испания

Раствор для приема внутрь. Новartis Фарма АГ Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

1. Potkin SG et al. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2002;26:713-720
2. Auriacombe S. et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. Current Medical research and opinion 2002;18(3):129-138
3. Finkel S.I. Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. Clinical Therapeutics 2004;26(7):980-990
4. Robert P. Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias: focus on rivastigmine. Current Medical Research and Opinion 2002;18(3):156-171
5. Grossberg G. et al. Rivastigmine in Alzheimer disease: efficacy over two years. American Journal of Geriatric Psychiatry 2004;12:420-431
6. Murat Doraismany P. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: Does early initiation of therapy offer sustained benefits? Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2002;26:705-712



Полную информацию о препарате Вы можете получить в ООО "Новartis Фарма":
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;
Тел.: (7 495) 967 1270; факс (7 495) 967 1268; www.novartis.ru

Рис. 2. Редукция поведенческих и психотических расстройств по шкале NPI (разность суммарных показателей) в исследуемых группах

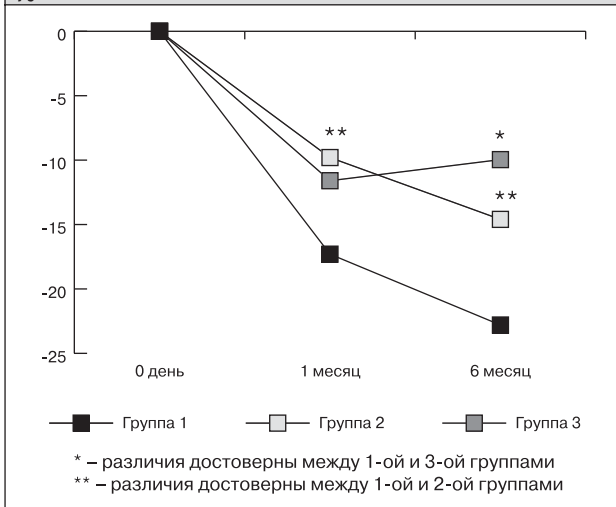
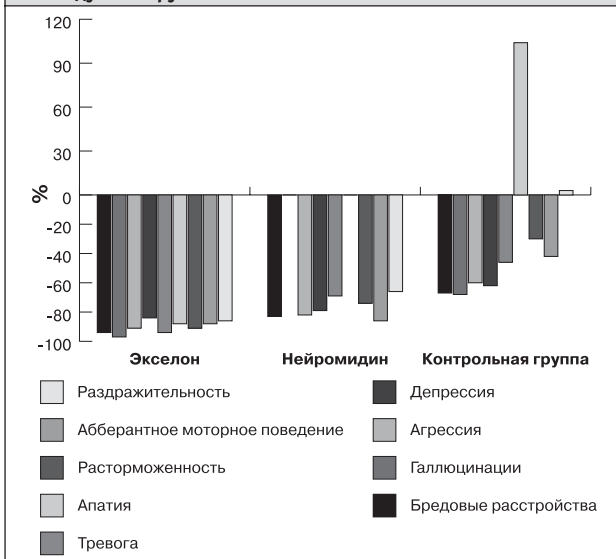


Рис. 3. Редукция психотических и поведенческих нарушений по шкале NPI (в % по сравнению с исходной оценкой) в исследуемых группах

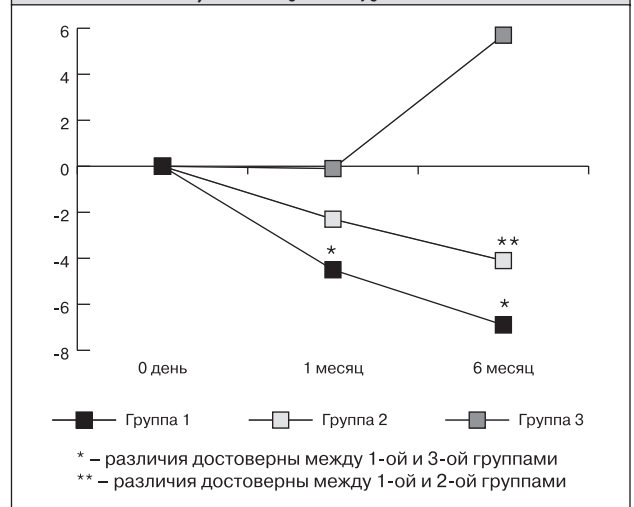


больных редукция как психотических симптомов, так и поведенческих нарушений, составила около 90 % (рис. 3). Во 2-й группе положительная динамика в отношении большинства симптомов колебалась от 70 до 80 %, исключение составили только апатические расстройства на которые терапия нейромедином никакого влияния не оказала.

В 3-й группе пациентов, не получавших патогенетической терапии, редукция психотических расстройств, депрессивных симптомов и агрессивного поведения была в пределах 60–70 %, другие поведенческие расстройства, такие как тревога, абберрантное моторное поведение, расторможенность, редуцировались менее чем на 50 %. Кроме того не отмечалось положительной динамики в отношении симптомов раздражительности, а апатическая симптоматика к моменту окончания исследования заметно возросла (на 104 %) по сравнению с оценками к началу терапии (см. рис. 3).

Следует отметить, что в процессе терапии по мере улучшения состояния у части пациентов снижались дозы антипсихотиков, а некоторые пациенты совершенно прекратили приём 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 мо-

Рис. 4. Динамика выраженности когнитивных нарушений по шкале ADAS-cog (разность суммарных показателей финальной и начальной оценки) в исследуемых группах



менту окончания исследования прекратили приём антипсихотиков в 1-й и 3-й группах по 3 больных, а во 2-й – 2 пациента.

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 достоверно уменьшались (рис. 4). В отличие от пациентов 1-й и 2-й групп, у больных 3-й группы показатели когнитивного функционирования достоверно ухудшились. Следует отметить, что нарушения когнитивного функционирования после терапии, включавшей экселон, уменьшились в большей мере, нежели у больных, лечившихся нейромедином (соответственно на 6,9 и 4,1 балла), однако эти различия не достигли уровня статистической достоверности. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании пациенты получали экселон в дозах не превышавших 6 мг/сут, что по всей видимости не может считаться оптимальной дозировкой. По-видимому, у части пациентов могли быть достигнуты более высокие дозы. Учитывая дозозависимый характер экселона при достижении максимально переносимых терапевтических доз препарата (т. е. 9 и 12 мг/сут), может быть достигнут ещё более высокий эффект в отношении когнитивных функций.

Таким образом, назначение экселона у пациентов с психотическими расстройствами при БА оправдано и оказывает благоприятное влияние на динамику поведенческих и психотических симптомов деменции.

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 экселон. 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.

Литература

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера // Психиатрия. 2005; 2: 39–47.

2. Ballard C., Saad K., Patel A. et al. The prevalence and phenomenology of psychotic symptoms in dementia sufferers // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 1996; 10: 477–485.
3. Burns A., Jacoby R., Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease // *Br. J. of Psychiat.* 1990; 157: 72–94.
4. Chen P., Ganguli M., Mulsant B.H. et al. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia // *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 261–266.
5. Cooper J.K., Mingas D., Verma M., et al: Psychotic symptoms in Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 1991; 6: 721–726.
6. Craig A.H., Cummings J.L., Fairbanks L. et al. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 1996; 53: 1116–1120.
7. Cummings J.L., Kaufer D.L. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // *Neurology*. 1996; 47: 876–883.
8. Cummings J.L., Beck C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 1998; 6: 64–S78.
9. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds // *Am J. Psychiatry*. 2000; 157: 4–15.
10. Gorman D.G., Read S., Cummings J.L. Cholinergic therapy of behavioral disturbances in Alzheimer's disease // *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1993; 6: 229–234.
11. Gottfries C.G. Depression and Alzheimer's disease // In: Robert E., Becker E., Ezio Giacobini E. et al. (eds.): *Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy*. - Boston, MA, 1997, P.495-499.
12. Hope T., Keene J., Fairburn C.G., Jacoby R., McShane R. Natural history of behavioral changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A longitudinal study. // *Br J Psychiatry*. 1999; 174: 39–44.
13. Kaufer D.I., Cummings J.L. Response of behavioural symptoms in Alzheimer's disease to tacrine [abstract] // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995; 7: 397.
14. Lyketsos C.G., Steele C., Baker L., et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: Prevalence and impact // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1997; 9: 556–561.
15. Mega MS, Materman DM, O'Connor S, et al: The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 1999; 56: 1388–1393.
16. Raskind M.A., Sadowsky C.H., Sigmund W.R., Beitler P.J., Auster S.B. Effects of tacrine on language, praxis and noncognitive behavioural problems in Alzheimer's disease // *Arch. Neurol.* 1997; 54: 836–840.
17. Rosler M., Retz W., Retz-Junginger P., Dennenl H.J. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease // *Behav. Neurol.* 1998; 11: 211–216.
18. Sunderland T., Tariot P.N., Cohen R.M., et al. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer's type and age matched controls // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987; 44: 418–426.
19. Tractenberg R.E., Weiner M.F., Thal L.J. Estimating the prevalence of agitation of community-dwelling persons with Alzheimer's disease // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 14: 11–18.