

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-6-15>

УДК 616.89-02-021; 616.89-02-085

Нейропсихиатрические симптомы и антипсихотическая терапия у пожилых пациентов с деменцией

Колыхалов И.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Цель исследования: изучить синдромально-нозологические особенности нейропсихиатрических симптомов (НПС) и частоту применения антипсихотиков у пациентов с различными типами деменции, госпитализированных в гериатрические отделения психиатрической больницы. **Пациенты и методы:** обследовано 106 больных, находившихся на стационарном лечении в трех психогериатрических отделениях. Медиана возраста больных — 75 лет [69; 80]. Диагностическое распределение больных на момент проведения обследования было следующим: у 33 больных (31,1%) диагностирована болезнь Альцгеймера (БА), у 25 (23,6%) — смешанная деменция (СмД), у 32 (30,2%) — сосудистая деменция (СД) и у 16 (15,1%) пациентов — деменция сложного генеза (ДСГ). **Результаты:** установлена высокая частота (54,7%) НПС у пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в геронтопсихиатрические отделения психиатрического стационара. Наибольшее число больных с поведенческими и психотическими симптомами выявлено при БА и СмД. Доля больных с такими расстройствами при каждом из этих типов деменции составляет около 70%, тогда как при ДСГ и СД доля пациентов с НПС заметно меньше (соответственно 30 и 40%). Для лечения НПС наиболее часто назначались нейролептики, однако их использование вызывало нежелательные явления (НЯ) в 1/3 случаев. Наиболее подвержены развитию НЯ больные СД, наименее — больные БА. **Заключение:** проведенное исследование показало, что НПС являются одними из важных компонентов деменции, независимо от нозологии и стадии заболевания. Лечение НПС при деменции является особенно сложной задачей, так как хотя симптомы и вызывают значительные расстройства, но на текущий момент отсутствуют эффективные альтернативные методы терапии. Риск НЯ может быть сведен к минимуму путем тщательного учета показаний к назначению антипсихотиков и их непродолжительному применению, регулярным мониторингом состояния больного, просвещением ухаживающих лиц.

Ключевые слова: деменция; нейропсихиатрические симптомы; антипсихотические препараты; нежелательные явления.

Для цитирования: Колыхалов И.В. Нейропсихиатрические симптомы и антипсихотическая терапия у пожилых пациентов с деменцией. *Психиатрия*. 2020;18(4):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-6-15>

Конфликт интересов отсутствует

Neuropsychiatric Symptoms and Antipsychotic Therapy in the Elderly Patients with Dementia

Kolykhalov I.V.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

The objective of the study was to investigate syndromal-nosological specificities of neuropsychiatric symptoms (NPS) and the frequency of use of antipsychotics in patients with various types of dementias, institutionalized to geriatric units of mental hospitals. **Patients and methods:** a total of 106 in-patients of three psychogeriatric units were examined. The median age of patients is 75 years [69; 80]. The diagnostic distribution of patients at the time of the examination was as follows: in 33 subjects (31.1%) Alzheimer's disease (AD) was diagnosed, in 25 (23.6%) — mixed dementia (MD), in 32 (30.2%) — vascular dementia (VD) and in 16 (15.1%) patients had dementia of complex origin (DCO). **Results:** a high incidence (54.7%) of NPS was found in patients with dementia of various origins. The greatest number of patients with behavioral and psychotic symptoms was found in AD and MD. The proportion of dementia patients with such disorders in each of these types of dementia is about 70%, while in CGD and VD, the proportion of patients with NPS is noticeably smaller (30% and 40%, respectively). For the treatment of NPS, antipsychotics were most often prescribed, but their use caused adverse events (AEs) in 1/3 of cases. Patients with VD are most susceptible to the development of AE, and AD patients are the least susceptible. **Conclusion:** the study showed that NPS are one of the important components of dementia, regardless of the nosology and stage of the disease. The treatment of NPS in dementia is particularly challenging because, although the symptoms cause significant distress, there are currently no effective alternative therapies. The risk of AE can be minimized by carefully considering the indications for prescribing antipsychotics and their short-term use, regular monitoring of the patient's condition, and educating caregivers.

Keywords: dementia; neuropsychiatric symptoms; antipsychotic drugs; adverse events.

For citation: Kolykhalov I.V. Neuropsychiatric Symptoms and Antipsychotic Therapy in the Elderly Patients with Dementia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-6-15>
There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения определяется сдвигом в возрастном распределении в сторону старшего возраста. В 2015 г. лица в возрасте 60 лет и старше составляли около 12% населения мира (900 млн), прогнозируется, что число пожилых людей во всем мире к 2030 г. возрастет до 1,4 млрд (16,5% мирового населения) и к 2050 г. — до 2,1 млрд (21,5% мирового населения) [1]. По данным Национального совета по проблемам старения, примерно у 92% пожилых людей присутствует по крайней мере одно хроническое заболевание и примерно у 77% по крайней мере два. Деменция является наиболее распространенной проблемой в пожилом возрасте, затрагивающей в настоящее время около 47 млн человек во всем мире, а к 2050 г. прогнозируется трехкратное увеличение числа больных деменцией [2].

Нейропсихиатрические симптомы (НПС) возникают у большинства пациентов с деменцией на протяжении заболевания [3]. Эти нарушения влияют на функционирование больных и часто приводят к преждевременной институционализации [4]. Они являются серьезным бременем для членов семьи и медицинских работников [5]. Кроме того, НПС связаны с ускоренным ухудшением когнитивных способностей [6], риском обострения сопутствующих заболеваний или травм [7], а также повышенным риском смертности [4]. В целом НПС являются основной причиной снижения качества жизни как пациентов, так и лиц, осуществляющих уход, и вносят значительный вклад в общие расходы на лечение больных с деменцией [8, 9].

Предполагается, что в основе развития НПС у больных деменцией лежит взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов. НПС включают две группы симптомов: психопатологические и поведенческие. К психопатологическим симптомам относятся бред, галлюцинации, депрессия, тревога, апатия и беспокойство. Симптомы нарушений поведения включают раздражительность, возбуждение, агрессию, блуждание или аберрантную двигательную активность, расторможенность, нарушение цикла сна и бодрствования и расстройства пищевого поведения [10]. Значение симптомов НПС связывается с ухудшением течения заболевания, а также с экономическими издержками, что в совокупности намного превышает значимость когнитивных симптомов [11].

По мнению D. Van Damme и соавт. [12], большое количество доказательств указывает на то, что НПС при болезни Альцгеймера (БА) связаны с нейродегенеративным процессом, затрагивающим специфические нейронные пути и нейросети, и основаны на взаимодействии нейропатологических и нейрохимических факторов в патогенезе БА. В подавляющем большин-

стве случаев НПС становятся основными проявлениями нейродегенеративного процесса, а не просто сопутствующими симптомами основного заболевания. На этом основании НПС недавно были включены в DSM-5 в основные диагностические критерии «нейрокогнитивного расстройства (НКОР)», заменившего класс деменций [13]. В DSM-5 НПС обозначаются как «спецификаторы», к которым отнесены психотические проявления и расстройства настроения (депрессия, беспокойство и приподнятое настроение), возбуждение, апатия, расторможенность, нарушения сна, гиперфагия и склонность к накопительству. Кроме того, в дополнительном описании «большого или малого НКОР, вызванного болезнью Альцгеймера», депрессия и апатия на самых ранних стадиях БА, наряду с психотическими проявлениями, раздражительностью, возбуждением, агрессивностью и блужданием на поздних стадиях заболевания, классифицируются как «сопутствующие признаки, поддерживающие диагноз» [13], тем самым, наконец, справедливо признавая важность НПС в диагностике деменции.

Учитывая, что у 80–97% пациентов с деменцией на разных этапах течения заболевания присутствуют НПС [14], такая универсальная распространенность НПС в сочетании с их тяжелым воздействием как на пациентов, так и на лиц, осуществляющих уход, контрастирует с тем фактом, что существует мало эффективных и безопасных методов лечения этих симптомов, что частично объясняется неполным пониманием нейробиологических основ этих симптомов.

Большинство лекарств, используемых для лечения поведенческих и психотических симптомов при деменции, например антипсихотики, антидепрессанты, бензодиазепины, противосудорожные и антипаркинسونические препараты, известны частотой возникновения побочных эффектов в позднем возрасте [15]. Риск падения и связанные с падением переломы зарегистрированы по всем группам препаратов, упомянутым выше [16, 17]. Кроме того, применение этих лекарств также связано с когнитивной дисфункцией и ухудшением памяти [18]. Вместе с тем высокая частота применения антипсихотиков означает, что присутствует потенциальная польза от их использования в каждом конкретном случае, и, скорее всего, она перевешивает неблагоприятные последствия их применения.

Многие исследования показали, что назначение антипсихотических препаратов больным деменцией, имеющим психотические симптомы или агитацию/агрессию, уменьшает выраженность этих расстройств [19–21]. Тем не менее эти препараты широко используются за пределами этих показаний и не только для купирования конкретных симптомов, таких как агрессия или бредовые расстройства [22]. Кроме того, могут возникнуть проблемы при прекращении приема

антипсихотических препаратов, когда у пациентов с деменцией возникают рецидивы поведенческих и психотических симптомов [23]. В общенациональном исследовании S. Banerjee [24], проведенном Министерством здравоохранения Великобритании в 2009 г., был сделан вывод о том, что, хотя антипсихотические препараты могут быть эффективными для уменьшения психотических проблем, таких как бред, но их применение связано с серьезными побочными эффектами, и, обеспечивая умеренную пользу, они не могут устранить первопричины НПС. Это привело к необходимости пересмотра существующей практики лечения антипсихотическими препаратами психотических и поведенческих симптомов деменции.

Вышесказанным обосновано проведение исследования, **цель** которого была в изучении синдромально-нозологических особенностей НПС и частоты применения антипсихотических препаратов у пожилых пациентов с различными типами деменции, госпитализированных в гериатрические отделения психиатрической больницы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы больные, находившиеся на стационарном лечении в трех геронтопсихиатрических отделениях (1 мужское и 2 женских) одной психиатрической больницы Москвы. Вначале была проведена однократная перепись всех пациентов, а затем в течение 2 месяцев проводилось клинико-эпидемиологическое исследование этих больных. Общая численность больных на момент проведения обследования составила 149 человек, из них с деменцией было 106 больных.

Критерии включения этих больных: возраст 60 лет и старше; диагноз деменции позднего возраста; соответствие состояния больных критериям мягкой, умеренной или тяжелой стадии деменции по шкале клинической оценки (Clinical Dementia Rating, CDR).

Критерии невключения: неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС; неопластические и/или травматические повреждения головного мозга); системные заболевания; иные психические болезни, тяжелая органная патология, злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет в стадии декомпенсации и другие эндокринные заболевания; медикаментозная или иная интоксикация.

Все больные давали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 2013 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика обследованных госпитализированных больных деменцией

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the examined in-patients with dementia

Показатель/Parameter		
Средний возраст, лет/ Average age, years Me [Q ₁ ;Q ₃]	75 [68; 81]	
Всего больных/Total number of patients	106	100%
Пол/Sex		
Мужчины/Males	35	33%
Женщины/Females	71	70%
Диагноз/Diagnosis		
Деменция при БА с ранним началом/Early onset Alzheimer's disease (EOAD)	10	9,4%
Деменция при БА с поздним началом/Late onset Alzheimer's disease (LOAD)	23	21,7%
Смешанная деменция/Mixed dementia	25	23,6%
Сосудистая деменция/Vascular dementia	32	30,6%
Деменция сложного генеза/Dementia of complex origin	16	15,1%
Стадия деменции/Stage of dementia		
Мягкая/Mild	13	12,3%
Умеренная/Moderate	62	58,4%
Тяжелая/Severe	31	29,3%

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

Диагностическое распределение больных на момент проведения обследования было следующим (табл. 1): у большинства пациентов была диагностирована БА — 33 больных (31,1%), из них 10 (9,4%) пациентов с ранним началом БА, 23 (21,7%) — с поздним началом БА. У 25 (23,6%) больных выявлена смешанная деменция (СмД), определявшаяся сочетанием нейродегенеративного процесса и сосудистых изменений, у 32 (30,2%) больных — сосудистая деменция (СД) и у 16 (15,1%) пациентов — деменция сложного генеза (ДСГ), т.е. сочетание сосудистого процесса с хроническим алкоголизмом или травматическим поражением головного мозга.

Среди обследованных преобладали пациенты с заболеванием на стадии умеренной деменции — 58,4%, на стадии тяжелой деменции — 29,3% и меньше всего на стадии мягкой деменции — 12,3% (табл. 1).

При сравнении больных деменцией с НПС и без этих нарушений оказалось, что лица с НПС немного старше. Так, медиана возраста в этой группе составила 75,5 [72; 81] лет, а в группе без НПС 74 [68; 79] года, однако в обеих группах преобладали пациенты в возрасте от 70 до 79 лет.

У 58 из 106 (54,7%) обследованных больных деменцией были выявлены некогнитивные психические расстройства, у меньшей части больных деменцией —

Таблица 2. Частота нейропсихиатрических симптомов у больных деменцией в зависимости от тяжести заболевания
Table 2. Frequency of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia, depending on the severity of the disease

Симптомы/Symptoms	Клинические группы/ Clinical groups		Мягкая деменция/ Mild dementia (N = 13)		Умеренная деменция/Moderate dementia (N = 62)		Тяжелая деменция/Severe dementia (N = 31)		Общее количество/ Total number (N = 106)	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства/Delusion			5	38,5	9	14,5	5	16,1	19	17,9
Галлюцинации/Hallucinations			0	0	4	6,5	4	12,9	8	7,5
Нарушение активности/Disturbance of activity			1	7,7	10	16,1	17	54,8+*	28	26,4
Агрессия/Aggression			4	15,3	10	16,1	14	45,2+	28	26,4
Нарушение суточного ритма/Diurnal rhythm disturbances			1	7,7	14	22,6	16	51,6+*	31	29,2
Депрессия/Depression			7	53,8	21	33,8	7	22,6	35	33,0
Тревога/Anxiety			4	30,7	13	21,0	5	16,1	22	20,8
Спутанность/Confusion			0	0	10	16,1	12	28,7+*	22	20,8

* — различия значимы между мягкой и тяжелой деменцией/differences are significant between mild and severe dementia.

48 (45,3%) — наличие поведенческих и психических симптомов не установлено.

Сравнение больных по тяжести деменции выявило значимое преобладание лиц с тяжелой деменцией ($p = 0,0096$) в группе с НПС по сравнению с группой без НПС (рис. 1). На стадии умеренной деменции, наоборот, среди больных без НПС значимо преобладали ($p = 0,0190$) пациенты с умеренно выраженной деменцией. На стадии мягкой деменции различий между группами выявлено не было.

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoft Ink. (США). Для описания выборочного распределения количественных признаков использовалась медиана (Me) и верхний (Q_1) и нижний квартили (Q_3) (интерквартильный размах). Группы сравнивали с использованием критерия χ^2 (Хи-квадрат). В случае сравнения более 2 групп для нивелирования проблемы множественных сравнений учитывался коэффициент Бонферрони, т.е. статистически достоверными считались различия при $p < 0,05/n$, где n — число сравниваемых групп ($n > 2$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ некогнитивных психических симптомов в зависимости от стадии заболевания показал, что частота бредовых расстройств, депрессивных и тревожных симптомов снижается по мере прогрессирования деменции (табл. 3). Частота поведенческих симптомов, таких как нарушение активности и нарушение ритма сон-бодрствование значимо увеличивается по мере прогрессирования от мягкой к тяжелой деменции (соответственно $p = 0,0037$ и $p = 0,0063$), а также от умеренной к тяжелой деменции (соответственно $p = 0,0001$ и $p = 0,0048$), при этом различия между мягкой и умеренной деменцией незначимы (табл. 2).

Частота галлюцинаторных расстройств и состояния спутанности, напротив, увеличивается по мере нарастания когнитивного дефицита. У больных на стадии мягкой деменции галлюцинаторных расстройств вообще не было выявлено. Агрессивное поведение чаще всего встречалось у больных деменцией на тяжелой стадии, причем различия в частоте агрессивного поведения между больными с умеренной и тяжелой демен-

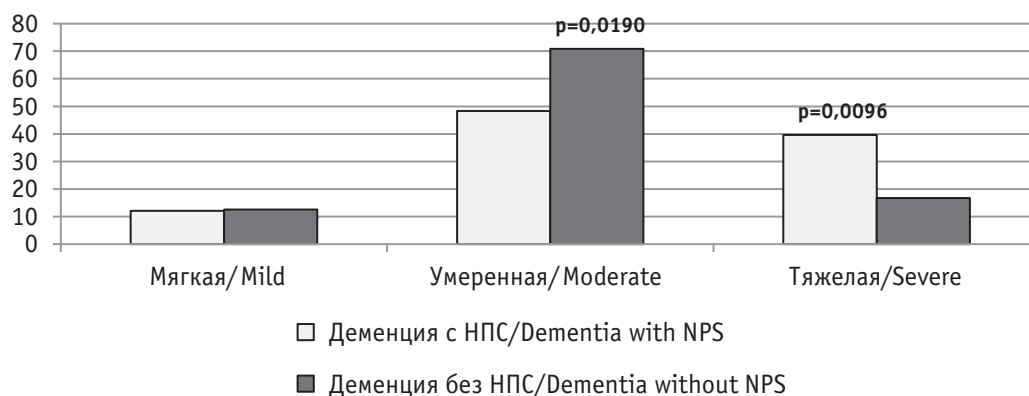


Рис. 1. Распределение больных (в %) в зависимости от стадии деменции

Fig. 1. Distribution of patients (in %) depending on the stage of dementia

цией оказались значимыми ($p = 0,003$), значимых различий между группами с мягкой и тяжелой деменцией не было выявлено из-за малого числа больных с мягкой деменцией. По мере прогрессирования деменции от умеренной к тяжелой доля больных с состоянием спутанности значимо возрастала ($p = 0,0157$).

Психотические расстройства присутствовали в общей сложности у 49 больных (46,2%). Состояния амнестической спутанности имели место у 22 (20,8%) пациентов, проявлялись дезориентировкой во времени и окружающей обстановке, сопровождались бесцельной активностью, нарушением суточного ритма, а также выраженными в различной степени конфабulatorными расстройствами.

Оказалось, что только при БА и СмД (альцгеймеровско-сосудистой) число больных с НПС значимо преобладало по сравнению с группой больных без таких расстройств (рис. 2). В 2 других диагностических группах доля больных без некогнитивных психических расстройств была выше. Пациентов с деменцией сложного генеза было вдвое меньше среди случаев с НПС — соответственно 31,2% и 68,8% ($p = 0,0407$) (рис. 3). Значимых различий среди пациентов с сосудистой деменцией в группах с наличием НПС и без таковых не было, хотя в этой нозологической группе доля больных без поведенческих и психотических расстройств преобладала (59,4%).

Анализ частоты отдельных поведенческих и психотических симптомов был проведен в зависимости от нозологической принадлежности деменции. Наибольшая частота бредовых расстройств отмечалась в группах смешанной деменции и БА (соответственно в 24 и 21,2%), наименьшая — в группе сосудистой деменции (9,4% больных). Галлюцинации чаще при-

существовали при СД и ДСГ (по 12,5%) и реже при БА и СмД (соответственно 3 и 4%). Несмотря на большую разницу в процентном соотношении психотических расстройств, значимых различий в их частоте при деменциях различного генеза выявлено не было (табл. 3). Различия в частоте поведенческих нарушений были более очевидны: агрессия наблюдалась в 4 раза чаще при БА ($p = 0,0098$) и в 3,5 раза чаще при СмД ($p = 0,0317$) по сравнению с СД, но о значимости различий можно говорить только при сравнении БА и СД, так как при сравнении 4 групп была введена поправка Бонферрони (значимость результатов признается при $p < 0,0125$).

При сравнении БА и СД отмечены значимые различия в отношении нарушения ритма сон-бодрствование ($p = 0,0074$). Нарушение активности и состояния спутанности чаще выявлялись при нейродегенеративной и смешанной деменции по сравнению с СД и ДСГ, причем при сравнении СмД и ДСГ различия в частоте состояний спутанности были значимы ($p = 0,0066$). Частота депрессии была значимо выше у больных СД по сравнению с пациентами с БА ($p = 0,008$), тревога заметно чаще наблюдалась в группах больных СД, однако различия по этому показателю при сравнении с другими типами деменции не были статистически значимыми.

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

18 пациентов (31,0%) принимали больше одного антипсихотика, а у 10 (17,2%) антипсихотическая терапия сочеталась с антидепрессивной. Лишь 3 (5,1%) пациен-

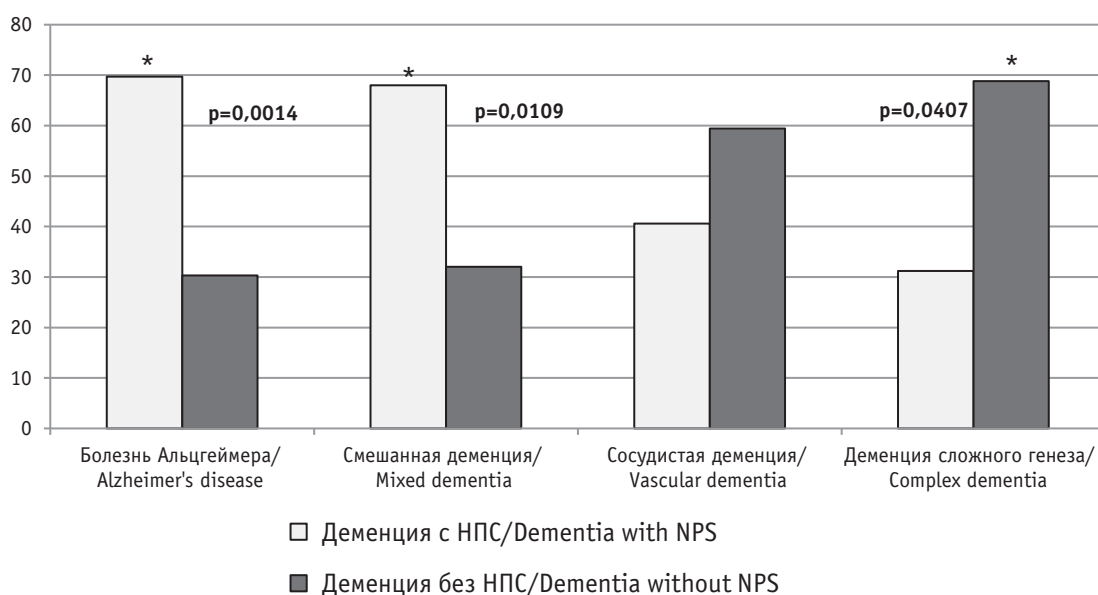


Рис. 2. Распределение групп больных (в %) деменций в зависимости от нозологической принадлежности и наличия нейropsychиатрических симптомов (НПС)

Fig. 2. Distribution of groups of patients (in %) with dementia depending on nosological affiliation and presence of neuropsychiatric symptoms (NPS)

Таблица 3. Частота НПС в зависимости от типа деменции
Table 3. The frequency of NPS depending on the type of dementia

Клинические группы/ Clinical groups Симптомы/Symptoms	Болезнь Альцгеймера/ Alzheimer's disease (N = 33)		Смешанная деменция/Mixed dementia (N = 25)		Сосудистая деменция/Vascular dementia (N = 32)		Деменция сложного генеза/ Dementia of complex origin (N = 16)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства/Delusion	7	21,2	6	24,0	3	9,4	3	18,8
Галлюцинации/Hallucinations	1	3,0	1	4,0	4	12,5	2	12,5
Нарушение активности/Disturbance of activity	12	36,4	7	28,0	6	18,7	3	18,7
Агрессия/Aggression	12	36,4*	8	32,0	3	9,4*	3	18,7
Нарушение суточного ритма/Diurnal rhythm disturbances	15	45,5*	8	32,0	5	15,6*	3	18,7
Депрессия/Depression	8	24,2*	6	24,0	18	56,2*	3	18,7
Тревога/Anxiety	4	12,1	5	20,0	11	34,3	2	12,5
Спутанность/Confusion	8	22,4	9	36,0*	5	15,6	0	0

Различия значимы при $p < 0,0125$ /Differences are significant for $p < 0.0125$. * — различия значимы между БА и СД;
 + — различия значимы между СмД и ДСГ.

Таблица 4. Частота применения психотропных средств при лечении нейропсихиатрических симптомов у больных деменцией в геронтопсихиатрических отделениях психиатрического стационара

Table 4. Frequency of use of psychotropic drugs in the treatment of neuropsychiatric symptoms in in-patients with dementia of a psychiatric hospital

Психотропный препарат/ Psychotropic drug	Доза (мг/сут)/Dose (mg/day)	Частота применения(%)/Frequency of use (%)
Нейролептики/Neuroleptic		
Тиоридазин/Thioridazine	20–60	34,5
Тиаприд/Tiapride	100–300	25,9
Галоперидол/Haloperidol	1–5	19,0
Перициазин/Periciazine	5–10	10,3
Трифлуоперазин/Trifluoperazine	5	6,9
Атипичные антипсихотики/Atypical antipsychotics		
Кветиапин/Quetiapine	50–100	15,5
Рисперидон/Risperidone	1–2	10,3
Противопаркинсонические/Antiparkinsonic drugs		
Тригексифенидил/Trihexyphenidyl	4–6	19,0
Антидепрессанты/Antidepressants		
Пирлиндол/Pirlindole	75–100	10,3
Тианептин/Tianeptine	25–37,5	5,2
Амитриптилин/Amitriptyline	25–50	5,2
Флувоксамин/Fluvoxamine	50–100	1,7

тов с НПС не принимали антипсихотической и антидепрессивной терапии.

Дозы и частота применения отдельных лекарственных средств представлена в табл. 4. Чаще всего пациентам с НПС назначались типичные нейролептики — в 65,6%, атипичные антипсихотики — в 25,8% случаев. В 19% больным для коррекции нежелательных явлений назначался тригексифенидил.

При применении нейролептиков у 21 (36,2%) пациента отмечены нежелательные явления в виде экстрапирамидной симптоматики, психической и физической заторможенности, усилении когнитивного дефицита,

ортостатической гипотензии (табл. 5). У 2 (3,5%) пациентов со смешанной деменцией на фоне заторможенности и снижения активности развилась бронхопневмония с летальным исходом.

У больных СД значительно чаще, чем при других типах деменции, возникали нежелательные явления (69,2% случаев), меньшая частота нежелательных явлений наблюдалась при БА — 17,4% (см. табл. 5), причем различия в частоте нежелательных явлений между СД и БА были статистически значимыми ($p = 0,0019$). При смешанной деменции и деменции сложного генеза частота нежелательных явлений

Таблица 5. Частота нежелательных явлений на терапии НПС у больных различными формами деменции
Table 5. Frequency of adverse events in NPS-patients with different forms of dementia

Нежелательные явления/Adverse event	Болезнь Альцгеймера/ Alzheimer's Disease (N = 23)		Смешанная деменция/Mixed dementia (N = 17)		Сосудистая деменция/ Vascular dementia (N = 13)		Деменция сложного генеза/Dementia of complex origin (N = 5)		Всего/Total (N = 58)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Экстрапирамидные симптомы/ Extrapyramidal symptoms	2	8,7	2	11,8	3	23,1	1	20,0	8	13,8
Заторможенность/Slowness	–	–	1	5,9	3	23,1	–	–	4	6,9
Усиление когнитивного дефицита/ Increased cognitive deficits	2	8,7	1	5,9	2	15,4	–	–	5	8,6
Ортостатическая гипотензия/ Orthostatic hypotension	–	–	–	–	1	7,7	1	20,0	2	3,4
Пневмония с летальным исходом/ Fatal pneumonia	–	–	2	11,8	–	–	–	–	2	3,4
Всего/Total	4	17,4	6	35,3	9	69,2	2	40,0	21	36,2

была примерно одинакова (соответственно у 35,3 и 40,0% больных).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что НПС являются одними из важных компонентов деменции, независимо от нозологии и стадии заболевания. Была установлена высокая частота (54,7%) НПС у пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в гериатрические отделения психиатрической больницы. Частота бредовых расстройств, депрессии и тревоги снижается по мере прогрессирования заболевания от мягкой к тяжелой деменции. Частота большинства поведенческих симптомов, таких как нарушение активности, агрессия и нарушение ритма сон–бодрствование значительно возрастает по мере прогрессирования от мягкой к тяжелой деменции. У госпитализированных больных деменцией состояние спутанности отмечено в 1/5 случаев, причем оно является значимо чаще при тяжелой деменции по сравнению с мягкой и умеренной деменциями.

Результаты исследования R. Majer и соавт. [25] показали, что не только подтип деменции, но и уровень когнитивных нарушений связан с частотой и тяжестью некоторых НПС. Утяжеление когнитивного функционирования коррелирует с более высокой частотой и большей выраженностью апатии, раздражительности, нарушениями цикла сна и бодрствования, изменениями аппетита, аномальным двигательным поведением и расторможенностью.

Наибольшее число больных с поведенческими и психотическими симптомами выявлено при БА и смешанной деменции. Доля таких больных при каждом из этих типов деменции составляет около 70%, тогда как при деменции сложного генеза и сосудистой деменции доля пациентов с некогнитивными психическими расстройствами заметно меньше (соответственно 30 и 40%). Симптомы агрессии и нарушения поведения

в ночное время встречались более чем в 3 раза чаще при БА по сравнению с СД, тогда как депрессивные симптомы значимо преобладали у пациентов с СД по сравнению с БА. Следует отметить, что такие психотические симптомы, как бредовые расстройства, заметно преобладали у пациентов с БА и СмД по сравнению с СД, хотя статистические показатели не были значимыми.

В исследовании, которое включало в себя более 2000 пациентов с деменцией, имеющих НПС, были получены аналогичные результаты [26]. В частности, для СД были характерны НПС, связанные с настроением, тогда как при БА довольно распространенными были НПС психотического типа.

В другом исследовании G. D'Onofrio и соавт. [27], посвященном оценке НПС у пациентов БА и СД, было показано, что общая распространенность НПС одинакова в обеих группах (соответственно 69,7 и 69,4%). Пациенты с БА имели более высокую частоту возбуждения/агрессии и раздражительности, чем пациенты с СД. Значительные различия между пациентами БА и СД по НПС варьировались в зависимости от подтипа и тяжести деменции и вызывали выраженную инвалидизацию по оценке повседневной активности (шкалы ADL и IADL), увеличивая дистресс у тех, кто ухаживает за пациентами с БА.

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

Лечение поведенческих симптомов при деменции является особенно сложной задачей, потому что эти

симптомы часто вызывают значительные проблемы как у пациентов, так и ухаживающих лиц, и до сих пор отсутствуют эффективные альтернативные методы лечения. Хотя в настоящее время накоплен определенный опыт применения различных психофармакологических препаратов для лечения НПС при деменциях, до сих пор существует острая необходимость в поиске новых стратегий и методов терапии. Решение о применении антипсихотических препаратов у пожилых людей с деменцией следует принимать обдуманно. Крупномасштабные метаанализы клинических исследований последовательно продемонстрировали повышенный риск смертности при использовании антипсихотиков у больных деменцией [28, 29]. Н.С. Kales и соавт. [17] провели ретроспективное когортное исследование 33 604 пациентов с деменцией старше 65 лет, начинающих амбулаторное лечение антипсихотическими препаратами (рисперидон, оланзапин, кветиапин и галоперидол) или вальпроевой кислотой и ее производными. Во всех анализах было установлено, что галоперидол имеет самый высокий риск смертности, а кветиапин — самый низкий. Вальпроевая кислота и ее производные, включенные в качестве неантипсихотического препарата для сравнения, обычно имели риск смертности выше, чем кветиапин, и аналогичны рисперидону.

Подводя итоги глобальных исследований по данной проблеме, становится понятно, что лечение НПС при деменции является особенно сложной задачей, потому что до сих пор нет эффективных альтернативных методов лечения. Это вызывает значительные проблемы, связанные с увеличением нагрузки на ухаживающих лиц и возникновением у них дистресса. Отмечена хорошая эффективность терапии НПС атипичными антипсихотиками, но их следует использовать с большой осторожностью из-за риска побочных эффектов, включая инсульт и смерть. Использование антипсихотиков оправдано, если немедикаментозное вмешательство безуспешно, а поведенческие или психотические симптомы вызывают значительный стресс или представляют угрозу безопасности как для больного, так и для окружающих его людей. Следует использовать низкие дозы с медленным титрованием по мере необходимости. Пациенты и ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о побочных эффектах применения этих средств, например о возможности падений, экстрапирамидных расстройств или повышенной седации.

На протяжении всего периода лечения должен осуществляться мониторинг эффектов терапии для оценки переносимости и решения вопроса о необходимости продолжения или отмены лечения. До тех пор, пока не станут доступными лучшие варианты лечения, антипсихотики продолжают играть важную, хотя и ограниченную роль в лечении деменции с поведенческими и психотическими симптомами. Риск опасности может быть сведен к минимуму путем тщательного учета показаний к терапии, регулярного мониторинга состояния пациентов, ограничения сроков назначения анти-

психотиков, просвещения и обучения ухаживающих лиц обращению с больными.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Age Watch Index 2015; Available online: <https://www.helppage.org/global-agewatch/>
2. World Health Organization Mental Health of Older Adults.2017; Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288:1475–1483. DOI: 10.1001/jama.288.12.1475
4. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011;59:473–481. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03314.x
5. González-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 1999;14:701–710. DOI: 10.1002/(sici)1099-1166(199909)14:9<701::aid-gps5>3.0.co;2-#
6. Emanuel JE, Lopez OL, Houck PR, Becker JT, Weamer EA, Demichele-Sweet MA, Kuller L, Sweet RA. Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;19:160–168. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181e446c8
7. Douglas A, Letts L, Richardson J. A systematic review of accidental injury from fire, wandering and medication self-administration errors for older adults with and without dementia. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2011;52:1–10. DOI: 10.1016/j.archger.2010.02.014
8. Feast A, Orrell M, Charlesworth G, Melunsky N, Poland F, Moniz-Cook E. Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;208:429–434. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.153684
9. Hessler JB, Schäufele M, Hendlmeier I, Junge MN, Leonhardt S, Weber J, Bickel H. Behavioural and psychological symptoms in general hospital patients with dementia, distress for nursing staff and complications in care: results of the General Hospital Study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(3):278–287. DOI: 10.1017/S2045796016001098
10. Robert PH, Verhey FRJ, Byrne EJ. Grouping for behavioural and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur. Psychiatry*. 2005;20:490–496. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.031

11. Finkel SI, Burns A, Cohen G. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a clinical and research update, overview. *International Psychogeriatrics*. 2000;(12):13–18.
12. Van Dam D, Vermeiren Y, Dekker AD, Naudé PJ, Deyn PP. Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Disease: What Have We Learned from Neuropathological Studies? *Curr. Alzheimer Res*. 2016;13(10):1145–1164. DOI: 10.2174/1567205013666160502123607
13. American Psychiatric Association. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
14. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, Lyketsos C Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr*. 2010;22:346–372. DOI: 10.1017/S1041610209991505
15. Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia. *J. Clin. Psychiatry*. 2009;70:1340–1347. DOI: 10.4088/JCP.08m04597yel
16. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olsson M, Avorn J, Levin R, Lucas JA, Schneeweiss S. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: Population based cohort study. *BMJ*. 2012;344–977. DOI: 10.1136/bmj.e977
17. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am. J. Psychiatry*. 2012;169(1):71–79. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030347
18. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N. Engl. J. Med*. 2005;(353):2335–2341. DOI: 10.1056/NEJMoa052827
19. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: a randomized double-blind trial: Risperidone Study Group. *J. Clin. Psychiatry*. 1999;60:107–115. DOI: 10.4088/jcp.v60n0207
20. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, Young CA, Lehman DL, Breier A. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2004;(19):115–126. DOI: 10.1007/7854_2016_50
21. Колыхалов ИВ. Антипсихотическая терапия психопатологических и поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2018;(3–4):19–25. Kolykhalov I. Antipsychotic therapy for psychopathological and behavioral disorders in Alzheimer's disease. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2018;(3–4):19–25. (In Russ.).
22. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Rosenheck RA, Hsiao JK, Lieberman JA, Schneider LS. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: Phase 1 outcomes from the CATIE-AD Effectiveness Trial. *Am. J. Psychiatry*. 2008;(165):844–854. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07111779
23. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, Gupta S, Colon S, Schimming C, Pelton GH, Levin B. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2012;367:1497–1507. DOI: 10.1056/NEJMoa1114058
24. Banerjee S. The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. Department of Health UK Government, London 2009;61. <http://psychrights.org/research/digest/nlps/banerjee-reportongeriatricneurolepticuse.pdf>
25. Majer R, Simon V, Csiba L, Kardos L, Frecska E, Hortobágyi T. Behavioural and Psychological Symptoms in Neurocognitive Disorders: Specific Patterns in Dementia Subtypes. *Open Med. (Wars)*. 2019;(4):307–316. DOI: 10.1515/med-2019-0028
26. Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, Ikeda M, Tanaka H, Hatada Y, Matsushita M, Nishio Y, Mori E, Tanimukai S, Komori K, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Yokoyama K, Shimomura T, Kabeshita Y, Adachi H, Tanaka T. Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One*. 2016;18(8):0161092. DOI: 10.1371/journal.pone.0161092
27. D'Onofrio G, Sancarolo D, Panza F, Copetti M, Cascavilla L, Paris F, Seripa D, Matera MG, Solfrizzi V, Pellegrini F, Pilotto A. Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Curr. Alzheimer Res*. 2012;9(6):759–771. DOI: 10.2174/156720512801322582
28. Schneider LS, Dagerman K, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934–1943. DOI: 10.1001/jama.294.15.1934
29. Trifirò G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol. Res*. 2009;(59):1–12. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.09.017.

Сведения об авторе

Колыхалов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2358-1579>
E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

Information about the author

Igor V. Kolykhalov, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2358-1579>
E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Колыхалов Игорь Владимирович/Igor V. Kolykhalov
E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

Дата поступления 15.06.2020 Received 15.06.2020	Дата рецензии 22.07.2020 Revised 22.07.2020	Дата принятия 03.09.2020 Accepted for publication 03.09.2020
--	--	---