**Деменция**

**Медикаментозное лечение**

**Совместное заключение – Последние достижения 2015**

#### Редакционная коллегия: Гл.вр., д-р Райнхард Бахер, Антониа Кроу, гл.вр., проф. универ., д-р Петер Фашинг, гл.вр., д-р Герхард Фрувюрт, гл.вр., проф.универ., д-р Хайнц Грунце, гл. вр., д-р Христиан Ягш, гл.вр., д-р Хельмут Елем магистр естеств. наук, штат. проф. универ., дважды д-р наук Ханс-Петер Капфхаммер, гл.вр., проф.универ., д-р Маркус Кёллер, гл.вр., проф. универ., дважды д-р наук Михаэль Лехофер, проф. универ., д-р Николь Прашак-Ридер, гл.вр., д-р Георг Псота, проф. универ. дважды д-р наук Габриэле- Мария Захс, гл.вр.,



Спецвыпуск Ноябрь 2015

д-р Курт Шташтка, гл.вр., д-р Эльмар Виндхагер, гл.вр., д-р Андреас Винклер магистр естеств. наук, доцент, приват-доцентб д-р Дитмар Винклер, MR д-р Альберт Вушитц, д-р Катарина Цаунер

Председатель: Штатный проф.университета, многократ. почет. д-р мед.  
 Зигфрид Каспер, приват-доцент, д-р Михаэль Райнер

Под патронажем:

**Австрийское общество психофармакотерапии и биологической психиатрии**

Предисловие

|  |  |
| --- | --- |
| Штатный проф. университета, многократный почетный д-р мед. Зигфрид Каспер Университетская клиника психиатрии и психотерапии, Вена    Приват-доцент, д-р Михаэль Райнер, госпиталь Медцентра Ост Донау, НИИ мозга им. Карла Ландштайнера, Вена  **Австрийское общество психофармакотерапии и биологической психиатрии** | *Деменция относится к самым частым психиатрическим заболевания м пожилых людей и в возрасте от 95 до 99 лет достигла уже 45 %. Возраст однозначно является важнейшим фактором риска наступления данного заболевания, и расходы увеличиваются с возрастанием степени тяжести заболевания и необходимостью стационарного ухода. В последнее время значительно увеличилась информация о причинах и возможностях лечения деменции, в частности, после введения современных лекарственных препаратов для ее лечения. Разъяснение симптоматики и течения заболевания важно для родственников страдающих деменцией, чтобы скорректировать ожидания и достичь адекватной оценки в оценке симптоматики.*  *Настоящее совместное заключение является обновленной версией опубликованной в 2006 г. статьи и рассматривает различные аспекты деменции, включая диагностику и дифференциальную диагностику, а также уделяется особое внимание лечению медикаментозными препаратами. Статья должна способствовать повышению квалификации специалистов в области психиатрии и/или неврологии, терапевтов, интернистов и других областей медицины. В ней содержится также информация для родственников пациентов этой группы заболевания, а также для специалистов, занятых в области здравоохранения. Статья помогает лучшему пониманию и углублению знаний касательно применения лекарственных препаратов, индикации медикаментов и плана лечения деменции. Как и в предыдущих совместных заявлениях ÖGPB (Австрийское общество по нейропсихофармакологии и биологической психологии), при работе над данной статьей шел письменный обмен мнениями с австрийскими экспертами. Представленное здесь заключение является общим мнением участников данной рабочей группы. Данный труд стал также возможным благодаря финансовой поддержке научно-исследовательских институтов и сотрудничеству с ÖGAPP (Австрийское общество по психиатрии и психотерапии пожилого возраста). Пользуясь случаем, хотели бы выразить им свою сердечную признательность.*  *Хотя в данном документе пытались передать актуальное состояние науки и ежедневной практики, мы осознаем, что при таком режиме работы (письменный обмен мнениями) те или иные аспекты могли уже устареть. Поэтому запланировано, что через определенный промежуток времени данная статья будет дорабатываться и переиздаваться.*  *Мы очень надеемся, что данный совместный труд по теме «Деменция» окажется полезным при лечении и понимании природы возрастных заболеваний. И как всегда будем очень рады ответной реакции на третье издание.*  С наилучшими пожеланиями,    штат. проф. университета, д-р наук Приват-доцент д-р Михаэль Райнер многократный почетный доктор Зигфрид Каспер |

***Работы цитируются в следующем порядке:***

*Каспер С., Райнер М., Бахер Р., Кроу А., FФашинг Р., Фрювурт Г., Грунце Х., Ягш К., Елем Х., Капфхаммер Х.-Р., Кёллер М., Лехофер М., Прашак-Ридер Н., Псота Г., Захс Г.-М., Шташтка К., Виндхагер Э., Винклер А., Винклер Д., Вушитц A., Цаунер К., Виды деменции. Медикаментозное лечение. Совместное заключение – Последние достижения 2015. CliniCumneuropsy Спецвыпуск Ноябрь 2015*

*Дорогие читатели! Для лучшей читабельности здесь упрощены некоторые формы правописания.*

# Деменция

Медикаментозное лечение

#### Содержание

###### Предисловие 2

1. Вводная часть 3
2. Диагноз и дифференциальный диагноз 3
3. Эпидемиология и течение болезни 6
4. Симптоматика 7
5. Этиология 8
6. Нейрофизиология и сон 10
7. Терапия и классы субстанций 11
   1. Инактиваторы 11
   2. Мемантин 14
   3. Гингко билоба 14
   4. Ноотропные препараты 14
   5. Антидепрессанты 15
   6. Противопсихотропные/ нейролептические препараты 15
   7. Бензодиазипины 16
   8. Снотворные средства 16

###### Определение показаний и

###### Описание лечения 17

* 1. Экстренная терапия 17
  2. Длительная терапия 17
  3. Выбор медикаментозного лечения 18
  4. Резистентность к лечению 18
  5. Риск суицида 19
  6. Специфическая проблематика 19

###### Возможности не медикаментозного 19 лечения

* 1. Психотерапия и социотерапия 19
  2. БАДЫ как профилактика болезни Альцгеймера 20

Дополнительные средства 12

1. Введение

*В данной статье речь идет о видах деменции в общем и болезни Альцгеймера в частности. При этом основной упор делается на медикаментозное лечение.* *Цель данной статьи - повышение квалификации специалистов в области психиатрии и/или неврологии, терапевтов, интернистов и в других областях медицины. В статье содержится также информация для лиц, ухаживающих за пациентами из этой группы заболевания (родственники, медперсонал), а также для специалистов, занятых в области здравоохранения. Статья помогает лучшему пониманию и углублению знаний касательно применения лекарственных препаратов, индикации медикаментов и плана лечения деменции. Только в совокупности всех этих факторов можно добиться улучшения результатов лечения.*

*Деменция является также одной из самых больших экономически затратных проблем здравоохранения*. *Если в 2000 году в Австрии насчитывалось ок. 90.500 пациентов, страдающих деменцией, то в 2050 ожидается их увеличение до 260.000. По всему миру насчитывается ок. 115 миллионов людей с деменцией. Расходы по лечению и уходу за больными деменцией в 2007 году составляли 1,7 миллиардов ЕВРО и согласно прогнозам Венской территориальной больничной кассы ожидается рост этих расходов в 2050 г. до 4,6 миллиардов ЕВРО. У людей старше 75 лет примерно 20 % всех основных или сопутствующих заболеваний приходится на отделения, занимающиеся лечением таких пациентов. В Домах престарелых преобладающая доля приходится на больных деменцией и составляет 39-87 %. Т.к. 90 % данной категории больных проходят лечение у домашних врачей, существенно важным является постановка точного диагноза и оптимальное лечение. Но, тем не менее, в 40-60 % деменция вовремя не выявляется. Поэтому ранняя диагностика очень важна и способствует обнадеживающему и многомерному лечению.*

#### Диагноз и дифференциальный диагноз

Согласно последней МКБ-10 (см. Табл. 1) и DSM-5 (американская классификация психических расстройств) болезнь Альцгеймера (БА) рассматривается как приобретенное заболевание, характеризующееся нарушениями когнитивной работоспособности и не когнитивными изменениями поведения.

Таблица 1

###### Болезнь Альцгеймера (БА) как тип деменции согласно МКБ-10 (F00)

* 1. Наличие синдрома деменции
  2. Течение болезни: Вялотекущее начало с медленным ухудшением состояния. Деменция является необратимой.
  3. Исключение взаимозависимости/совместимости (например, гипертериоз, гиперкалиемия, недостаток витамина В, гидроцефалия, субдуральная гематома)
  4. Отсутствие внезапного апоплексического начала или неврологических очаговых признаков (гемипарез, потеря чувствительности, выпадение поля зрения и нарушение координации на начальной стадии, однако могут быть также на поздней стадии)

*МКБ-10 кроме болезни Альцгеймера различает еще сосудистую деменцию (F01), деменцию с других классификаторов, например, деменция при первичном синдроме Паркинсона (F02), и деменция без дополнительных уточнений (F03).   
Когнитивные нарушения, прежде всего снижение памяти, интеллекта, а также неспособность оценивать характер и последствия своих действий, как и снижение контроля над своим поведением (неконтролируемый аффект) и расстройство влечений или социального поведения должны быть выражены так, что ведут к нарушению повседневной деятельности. Данный критерий в МКБ-10 дифференцированно сгруппирован по степени тяжести в форме 3-х ступеней.*

*В качестве когнитивного метода тестирования наряду с MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса)рассматриваются также ADAS-cog (шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера) и SIB (шкала оценки когнитивных функций при тяжелой деменции). Кроме того, для когнитивного метода тестирования целесообразными являются CGI (шкала общего клинического впечатления), ADL (повседневная деятельность) CIBIC-Plus (Шкала оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц),NPI(Опросник для оценки нейропсихологического состояния). А такжесм. главу 8.3 «CERAD+» (Консорциум для разработки регистра болезни Альцгеймера).*

|  |  |
| --- | --- |
| *Таблица 2*  *Какие когнитивные скрининг-тесты применяются в мировой практике?* | |
| *Метод тестирования* | *Применение*  *(в %)* |
| *Краткая шкала оценки психического статуса(MMSE)* | *100%* |
| *Тест «Рисование часов» (по Шульманну)* | *72%* |
| *Тест на отстроченное припоминание слов* | *56%* |
| *Беглость речи* | *39%* |
| *Распознание тождественности* | *27%* |
| *Тест на зрительно-моторную координацию* | *25%* |
| *Источник: Шульманн K. и др., 2006* | |

***Новые критерии DSM-5 (Руководство по диагностике и статистическому учёту психических заболеваний, 5-е издание)*** *касательно «Тяжелого нейрокогнитивного расстройства» (НКР) соответствуют заболеванию, обозначенному в DSM-5 как деменция.*

***Диагностические критерии   
А*** *Подтверждение значительного снижения когнитивного потенциала относительно к предшествующему уровню деятельности на одном или нескольких когнитивных участках (комплексная внимательность, исполнительские функции, обучаемость, память и язык. Перцептивно-двигательная когниция или социальная когниция на основании: обеспокоенности пациента или квалифицированного информанта или клинициста, что произошло значительное снижение когнитивной дееспособности).*

*Значительное расстройство когнитивной дееспособности документируется преимущественно путем стандартизированного нейропсихологического тестирования или при его отсутствии путем других количественных клинических оценок.*

***В*** *Когнитивные ограничения негативно влияют на независимость при исполнении повседневной деятельности (т.е. при комплексной инструментальной повседневной деятельности как минимум необходима помощь при оплате счетов или приеме лекарственных средств).*

***С*** *Когнитивные ограничения не возникают исключительно в связи с бредом.*

***D*** *Когнитивные ограничения невозможно лучше объяснить на основании других психических расстройств (например, большой депрессивный эпизод, шизофрения).*

*Для врача общей практики наряду с определением субъективного анамнеза особое значение имеют сведения, полученные от третьих лиц. В то время как больные зачастую отрицают свои расстройства, окружающие часто замечают первые изменения.*

*Здесь также необходимо учитывать, что отрицая и оттесняя в течение продолжительного времени, окружение больного препятствуют фактическому восприятию симптомов такого рода.*

*Сюда относятся когнитивные расстройства (нарушение краткосрочной памяти), а также распад базовых черт личности и изменение поведения, например, социальное отчуждение (прежде всего, от более амбициозных, сложных для понимания социальных действий), недостаток активности, мотиваций, индифферентность и страх. Данные симптомы усиливаются с возрастанием степени тяжести деменции.*

*Начинающуюся болезнь Альцгеймера можно было бы распознать по следующим симптомам, такие изменения были обнаружены у пациентов, у которых позже развилась деменция альцгеймеровского типа.*

***Поведение*** *(****NPI****- Опросник для оценки нейропсихологического состояния)*

1. *Раздражимость, депрессии, изменения поведение в ночное время*
2. *Страх, изменение аппетита, беспокойство и апатия*
3. *Эйфория, двигательное беспокойство, галлюцинации, бред, расторможенность*

***Депрессия (GDS - гериатрическая шкала депрессии (ГШД)****В ГШД лишь незначительные различия: снижение энергии, прекращение действий, потеря интереса, лучше остаться дома.   
ГШД также обозначается как тест депрессии по Саваж и является одним из 15 вопросов существующей анкеты. С его помощью можно установить возможную существующую старческую депрессию или депрессивное расположение духа в рамках гериатрической оценки (Саваж Й.А. и др., 1986).*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Президиум*** | | ***Редакционный совет*** | | | |
|  |  |  |  |  |  |
| ***Штатный проф. унив., многократ. почетн. д-р, д-р мед. Зигфрид Каспер*** *Унив. клиника психиатрии и психотерапии, Вена* | ***Приват-доцент, д-р Михаэль Райнер*** *Б-ца «Соц. мед.центр Ост Дунай», Институт исследования мозга им. Карла Ландштайнера, Вена* | ***Гл. врач, д-р Райнхард Бахер*** *Окружная больница Ранквайль* | ***Антониа Кроу***  *Проблемы заболеваний мозга* | ***Гл. врач, проф. унив., д-р Петер Фашинг***  *Больница Вильгельминен, Вена* | ***Гл. врач, д-р Герхард Фрювюрт*** *Окружная больница Ранквайль* |

***Повседневная деятельность****(ADL)*

*Выраженные различия при начинающейся деменции, например, играть в игру, оплачивать счета, покупать, путешествовать.*

*На основании показателей повседневной деятельности сопоставляется умение пациентов, страдающих от дегенеративных заболеваний, справляться с будничными делами (например, БА, болезнь Паркинсона или рассеянный склероз). Метод Бартеля охватывает 10 сфер деятельности, которые оцениваются врачом или средним медперсоналом путем выставления баллов (Бартель и др., 1965 г.)*

*При сомнениях и даже в случае однозначной симптоматики следует направить пациента к врачу-специалисту.*

*Задача узкого специалиста по психиатрии/неврологии еще раз провести сбор анамнеза (с привлечением родственников пациента), неврологическое обследование органов, составление психопатологического статуса, а также подкрепление результатов на основании соответствующих психологических тестов и обследований. Для этого в качестве применимых методик необходимо выделить скрининг, например, ММSE (краткая шкала оценки психологического статуса), МОСА (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), тест «Рисование часов», тест памяти (IDSR–отложенное селективное запоминание).*

*В Таблице 3 даны пояснения об обязательных и факультативных дополнительных обследованиях.*

|  |  |
| --- | --- |
| *Таблица 3* | |
| ***Дополнительные аппаратные обследования для выяснения деменции*** | |
| ***обязательно*** | ***факультативно*** |
| ***Лаборатория***  *- ОАК, дифф.*  *- натрий, калий, кальций*  *- глюкоза натощак*  *- печеночные и почечные показатели*  *-С-рекативный белок*  *- ТТГ, Т3, Т4*  *- В12, фолиевая к-та*  ***Нейроизображение***  *обязательно МРТ головы для дифференциальной диагностики* | ***Лаборатория***  *- мочевая кислота, липиды*  *- фосфор, магний*  *- свинец, ртуть, бензол, медь*  *- HbA1c (гликогемоглобин)*  *-гомоцистеин, тиамин*  *- ВИЧ*  *- серологическая диагностика сифилиса,*  *боррелии*  *- ПТГ, кортизол*  *- церулоплазмин*  ***Спинномозговая жидкость***  *- воспалительные заболевания ЦНС*  *-тау-протеин, Aß42 (бета-амилоиды), фосфо-  тау*  ***Нейроизображение***  *- Гамма-томография/ГМАПО, ФДГ-ПЭТ, амилоид-ПЭТ*  ***Прочие аппаратные исследования***  *- УЗИ сосудов шеи*  *- ЭКГ*  *- ЭЭГ*  *- полисомнография* |

*Значимым является также дифференциальная диагностика. Прежде всего, речь идет, с одной стороны, о разграничении между деменцией и депрессией (см. Таблицу 4), а также между деменцией и бредом, с другой стороны. При дифференциальной диагностике между деменцией и бредом следует учитывать, что с возрастом риск развития бреда возрастает. Зачастую состояние бреда у пожилых пациентов не замечают, так как заметная спутанность сознания принимается как устойчивое состояние. Таким образом, наряду с дифференциальной диагностикой распознание коморбидности деменции и бреда имеет клиническое значение.   
В спинномозговой жидкости можно обнаружить определенные протеиновые констелляции (beta-Амилоид-Пептид 1-42 и гиперфосфорилированные тау-протеины), которые с вероятностью выше 90 % свидетельствуют о наличии деменции альцгеймеровского типа (ДАТ). Поэтому такое обследование больных, у которых проявляется не типичная для ДАТ картина или неясная симптоматика, может способствовать более точному прояснению причины. Например, при разграничении ДАТ от депрессивной псевдодеменции. Необходимо учесть, что как раз в начале заболевания при деменции частыми являются симптомы депрессивного расстройства, при этом дифференциальной диагностике часто сложно определить деменцию/ депрессию.*

|  |  |
| --- | --- |
| *Таблица 4* |  |
| ***Разграничение депрессивной псевдодеменции от старческой деменции*** | |
| ***Депрессия*** | ***Деменция*** |
| *- более быстрое, заметное начало*  *- симптомы часто кратковременны*  *- настроение постоянно депрессивное*  *- типичный ответ «Я не знаю»*  *- пациент особо подчеркивает расстройства*  *- большие колебания когнитивной функцио- нальной слабости* | *- вялотекущее, непонятное начало*  *- симптомы длятся уже давно*  *- быстрая смена настроения и поведения*  *- преобладают приблизительно правильные  ответы*  *-пациент пытается скрыть свои расстройства*  *- относительно постоянная когнитивная функциональная слабость* |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |
| ***Гл. врач, проф. унив., д-р Хайнц Грунце*** *Унив. клиника психиатрии и психотерапии, Зальцбург* | ***Гл. врач, д-р Христиан Ягш*** *Окружная б-ца Зюд-Вест, Юг, г. Грац* | ***Гл. врач, д-р Хельмут Йелем, магистр наук*** *Окружная клиника, г. Нойкирхен* | ***Штатный проф. университета, многократный почетный доктор Ханс-Петер Капфхаммер***  *Унив. клиника психиатрии, г. Грац* | ***Гл. врач, проф. унив., д-р Маркус Кёллер***  *Соц. мед. центр «Госпиталь Софии», Вена* | ***Гл. врач., проф. унив., многокр. почетный д-р Михаэль Лехофер*** *Окружная б-ца Зюд-Вест, Юг, г. Грац* |

*Прежде всего, для дифференциации депрессивных расстройств следует выделить тестовый психологический инструмент согласно CERAD (Консорциум для разработки регистра болезни Альцгеймера). Особого внимания заслуживают «депрессии с поздним началом». При этом речь идет о депрессивном расстройстве в первый раз в пожилом и старческом возрасте, который отмечается в литературе как фактор риска при возникновении деменции.*

*Оправданное в обоих случаях применение антидепрессантов может помочь в определенных условиях при неясном диагнозе, т.к. при депрессии исчезновение аффективных расстройств сопровождается значительным улучшением когнитивных функций. Но это не является доказательством, т.к. наоборот депрессивные симптомы при наличии ДАТ также реагируют на антидепрессанты.*

*К новым диагностическим возможностям относятся амилоид-ПЭТ и ФП-КИФ ОФЭКТ (однофотон-ная эмиссионная компьютерная томография с флуропропилкарбоксиметоксийодфенил-тропаном).*

*Амилоид-ПЭТ, который проводится с радиофармпрепаратами F18, позволяет подтвердить продромальную ДАТ, атипичную ДАТ и неясные умеренные когнитивные расстройства и служит также для документирования течения болезни. ФП-КИФ ОФЭКТ может наглядно отличить деменцию с тельцами Леви (LBD) от ДАТ, т.к. транспортеры дофамина при деменции с тельцами Леви сокращаются и могут учитываться сцинтиграфически.*

*Следующим шагом в дифференциальной диагностике является этиологическая группировка деменции (см. Рис. 1). Все типы деменции - до 70 % - согласно сегодняшнему уровню знаний имеют дегенеративную этимологию, при этом более чем половину следует снова отнести к ДАТ (деменции альцгеймеровского типа). Остальная часть распределяется между сосудистой, смешанной и вторичной формами деменции.*

*На основании имеющихся на данном промежутке времени нейропатологических результатов диагностики, следует исходить из того, что обычно большое количество самых различных нейропатологических изменений на «совместном конечном участке» заканчиваются деменцией.*

***3. Эпидемиология и динамика заболевания***

*Распространенность деменции с возрастом сильно возрастает (см. Рис. 2 на следующей странице).*

*После мета-анализа девяти исследований с указанными критериями диагноз, распространенность в возрастной групе между 45 и 64 года составляет 0,1 %, между 65 и 69 - 1,53 % и в возрасте от 95 до 99 уже 44,48 %. Увеличивающийся возраст однозначно является самым важным фактором риска появления деменции.*

*Распространенность заболевания во всех возрастных группах выше у женщин, чем у мужчин. Эпидемиология деменции в Австрии представлена в Таблице 5 на стр. 7.*

*Затраты по уходу на каждого пациента заметно увеличиваются с ростом степени тяжестии, необходимостью стационарного ухода. Стадии и течение ДАТ (деменции альгеймеровского типа) представлены на Рис. 3 на следующей странице.*

*Касательно течения ДАТ в основном различают предсимптомную и ранюю стадии, далее легкую до средней и в завершеии тяжелую деменцию. На предсимптоматической стадии определяются только факторы риска (приблизительно определенные генные мутации).*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Рисунок 1*  *Относительная распространенность форм деменции*  *ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА*     |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | *Вторичная* | *Сосудистая* | *Смешанная* | *Дегенеративная* | | *Объемное образование* | *Многократ.инфаркты* | *дегенеративная + сосудистая* | *Болезнь Альцгеймера 40–50%* | | *токсичная* | *Микроангиопатия* | *Лобно-височная деменция 5–10%* | | *метаболическая* | *Амилоид. ангиопатия* | *Деменция с тельцами Леви 5–10%* | | *инфекционная* | *Геморрагия* | *Деменция при болезни Паркинсона 1%* | | *состояние дефицита* |  | *Хорея Хантингтона <1%* | |  |  | *Другие <1%* |   *Согласно Л. Фрёлих, 2005 г. 2005* |

*Редакционная коллегия*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |
| Проф. университета,  д-р Николь Прашак-Ридер  Университетская клиника психиатрии и психотерапии, Вена | Гл.врач, д-р Георг Псота  Психосоциологическая служба (PSD) в Вене | Проф. унив., почетн. д-р Габриэле-Мария Захс  Университетская клиника психиатрии и психотерапии, Вена | Гл. врач, д-р Курт Штаска  Мед. центр госпиталя Зюд-Кайзер-Йозеф, Вена | Гл. врач, д-р Эльмар Виндхагер  Клинка Вельс- Грискирхен | Гл. врач, д-р Андреас Винклер , магистр естест. наук  Клиника Пираварт, Бад Пираварт |

*Затем может последовать стадия умеренных когнитивных нарушений (MCI). У пациентов с диагностированной MCI значительно повышен риск развития деменции (в литературе имеются значения в пределах 4 – 25 %). Легкая форма деменции соответствует приблизительно MMSE от 26 до 20, средняя деменция MMSE – в пределах 19 – 11. При MMSE ≤ 10 речь идет о тяжелой деменции.*

*В то время как ДАТ демонстрирует вялотекущее начало и постепенное ухудшение, при сосудистой деменции, которая патогенетически представляет сильно гетерогенную группу, зачастую видна взаимосвязь по времени между ишемическим осложнением и ухудшением.*

*Симптоматика течения ДАТ во времени показывает совершенно определенную картину. Зачастую начинает меняться настроение – как первый параметр – еще до когнитивного ухудшения, в то время как поведенческие симптомы часто проявляются позже, а двигательные симптомы очень поздно только в больнице (см. Рис. 4 на следующей стр.).*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Рис. 2*  ***Рост распространенности деменции в зависимости от возраста***    *Доля распространенности (в %)*  *Возрастные группы* |  | *Таблица 5*  *Эпидемиология деменции в Австрии*   |  |  | | --- | --- | | *В 2000 г.* | *90.500*  *Больных деменцией* | | *В 2050 г.* | *262.300*  *Больных деменцией* | | *Новых больных 2000 г.* | *23.600* | | *Новых больных 2050 г.* | *65.500* | | *Доля больных ДАТ* | *60–80%* | | *Доля больных сосудистой деменцией* | *10–25%* | | *Доля пациентов с деменцией с тельцами Леви* | *7–25%* | | *Доля пациентов с деменцией других типов* | *<10%* |   *Источник: совместная статья «Деменция» 2010 г. Австрийского общества пациентов с ДАТ и Отчет по деменции, Австрия 2014 г., Федеральное министерство здравоохранения* |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Рис. 3*  Модификация  *Лечение деменции и стратегия терапии*    Возможности интервенции  Клинический диагноз  Факторы возникновения  Гибель клеток  Окислительные & воспалительные процессы  Годы  Симптоматически  Распространенность  Вероятная ДАТ2  Генетический риск?  Осаждение & агрегация Aß & Таu, сенильные бляшки, нейро-фибриллярный пучок   1. *MCI=Mild Cognitive Impairment (умеренные когнитивные нарушения)* 2. *DAT=Demenz vom Alzheimer-Typ (ДАТ = Деменция альцгеймеровского дипа)* | | ***4. Симптоматика***  *Важные зоны, затронутые деменцией, можно обозначить при помощи правила «abc», где А – повседневная деятельность, В – поведение и/или BPSD (поведенческие и психологические симптомы при деменции) и С – когниция (= научение, память).*  *Вид когнитивных, а также повседневных ошибочных действий позволяет в известной мере отнести их к стадии болезни. Также и обращение с деньгами в большинстве случае передается окружению.*  *Так, на ранних стадиях часто забываются имена, номера телефонов и договоренности; больные пытаются помочь себе памятками на листочках. В средней стадии перестают узнавать по внешности и не могут вспомнить о совсем недавних событиях. Далее, больные определенно не в состоянии соблюдать договоренности и уже не могут полагаться на листочки-памятки. На поздних стадиях больные полностью живут в прошлом, не узнают членов семьи, у них начинается расстройство идентификации. Понятие BPSD (поведенческие и психологические симптомы при деменции) описывает гетерогенную группу психических реакций, симптомов и поведенческих расстройств у больных деменцией, независимо от положенной в основу этиологии. Сюда относятся такие нарушения поведения как возбуждение, агрессия или расстройства сна, а также психические симптомы как галлюцинация, депрессия или страхи. Указывается на 60-90 % распространенность BPSD. В Таблице 6 указаны нарушения когниции, функций и поведения, которые сопровождают умеренную, средней тяжести и тяжелую формы деменции.* |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | |  |  |  | | **Ст. преп., приват-доцент, д-р Дитмар Винклер**  Университетская клиника психиатрии и психотерапии | **MR, д-р Альберт Вушиц**  Специалист по психиатрии и неврологии, Вена | **Д-р Катарина Цаунер**  Университетская клиника психиатрии и психотерапии | | |
| *Рис. 4*  Поведение *Симптомы ДАТ (временная диаграмма)* Время    Моторные функции  Функциональная автономия  Когнитивные функции  Настроение  Ухудшение  *Источники: Gauthier и др. (1996); Kertesz & Mohs (1996) Gélinas & Auer (1996); Eastwood & Reisberg (1996)* | *Дальнейшую информацию о возбуждении при деменции читать в совместном заключении (2013г.) «Лечение возбуждения в экстренных психиатрических случаях».*  *В то время как при лобно-височной деменции наблюдаются аффект, упрощения, депрессии, агрессивные прорывы и расстройства социального поведения, то при LBD (деменция с тельцами Леви) происходят рецидивирующие сновидные галлюцинации, галлюцинации в различных модальностях и в систематизированном бреду. Часто уже в начале или на ранних стадиях деменции с тельцами Леви (LBD) проявляется синдром Паркинсона. Нужно подчеркнуть о наличии при LBD гиперсенситивности к антипсихотическим препаратам с сильно блокирующим действием дофамина.*  *Разработанная доктором Барри Рейсбергом «теория ретрогенезиса» наглядно иллюстрирует, что развитие ДАТ действительно соответствует ретроградному детскому развитию, а способности, приобретаемые детьми и подростками в течение их взросления, также постепенно пропадают* | |
| *(см. Таблицу 7 на следующей странице). Это касается вплоть до воздержания и усвоения языка. Возможно, эта мысль поможет стимулировать общество, а также родственников к пониманию больных деменцией.* |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблица 6  **Нарушения когниции, функции и поведение согласно степени деменции**   |  |  |  | | --- | --- | --- | | Когниция | Функция | Поведение | | **Умеренная деменция (MMSE 26-20 (Краткая шкала оценки психолог. статуса)** | | | | - Обучаемость и память  - Нарушение нахождения слов  - Решение проблемы  - Способность к вынесению суждения | - Работать  -Обращение с деньгами  - Делать покупки  - Варить  - Дом. хоз-во  - Чтение | - Апатия  - Социальное отчуждение  - Депрессии  - Раздражимость | | **Деменция средней степени (MMSE 19 -11)** | | | | - Краткосрочная память (долгосрочная память не нарушена)  - Язык  - Ориентирование (вначале расстройство по времени, затем на местности) | - потеря умения справ-ляться с будничными делами  - переставление предметов  - заблудиться  - сложности при одевании | - депрессии  - хождение взад-вперед, по кругу  - бессоница  - двигательное беспокойство  - бред | | **Деменция тяжелой формы** **(MMSE ≤ 10)** | | | | - внимательность  - апраксия  - язык (предложения, мутизм) | - самые простые будн. действия как:  \* одевание  \* личная гигиена  \* прием пищи  \* бег  - континенция | - агрессивность  \* вербальная (крики) \* физическая  -бессоница |   *Источник: модифицирован согласно Galasko D et al., 1997* | ***5. Этиология***  ***Патологическая физиология (патофизиология)***  *ДАТ представляет формы деменции с частым интервалом у пациентов старше 65-ти лет. Согласно ВОЗ деменция альцгеймеровского типа (ДАТ) описывается как «первичная дегенеративная болезнь центральной нервной системы с неизвестной этимологией и характерными нейропатологическими и нейрохимическими признаками». Типичным для данной болезни является патологическое церебральное накопление протеина. Это относится как к внутриклеточному, так и внеклеточному участкам. Внеклеточное накопление в основном ведет к отложению бета-амилоидов. При внутриклеточном накоплении преобладают нейрофибриллы. Они образуются из фосфоронасыщенных тау-протеинов. Данная комбинация в конечном итоге ведет к потере функциональности синапсов и в последующем к гибели клеток. Если в рамках данного нейродегенеративного процесса происходит мобилизация начальных внутриклеточных тау-соединений во внеклеточное пространство, то это ведет к ускорению гибели клеток. Как вероятная причина данного процесса в современных исследованиях принимается нейротоксичность тау-протеина. Влияние могло передаваться путем изменения клеточной морфологии, а также путем уменьшения роста клеток. Эти процессы, в конечном итоге, заканчиваются характерной атрофией серого вещества.*  *В актуальных исследовательских работах по деменции, факторы риска были идентифицированы в связи с болезнью Альцгеймера (БА). Рекомендации по профилактике занимаются факторами риска, подверженным стороннему влиянию. Прежде всего, сюда относятся изменения жизненного стиля. Так, курение идентифицируется как независимый фактор риска. Также следует исходить из уместности сердечно-сосудистых факторов риска в среднем возрасте. Поэтому следует стремиться к заблаговременному лечению, например, артериальной гипертонии, ожирения или сахарного диабета (см. Таблицу 8).* |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Таблица 7*  *Теория псевдогена*   |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | Стадия GDS | Описание утраченных навыков | Возрастное развитие пациента  des Patienten | Продолжительность стадии | Приобретенные навыки | Возрастное развитие |  | | 3  (MCI) | Работа по какой-то профессии | 19–12 лет | 7 лет | Обучиться профессии, работать | 13–19 лет | взрослые | | 4  (легкая) | Простые финансовые операции | 12–8 лет | 2 года | Обращаться с деньгами | 8–12 лет | Позднее детство | | 5  (умерен.) | Выбор одежды | 7–5 лет | 1,5 года | Выбирать одежду | 5–7 лет | Среднее детство | | 6  (ср. степени тяжести)  a  b c d e | одеваться   умываться туалет   контроль мочи   контроль стула | 5–2 года | 2,5 года | одеваться умываться туалет  контроль мочи контроль стула | 2–5 лет | Раннее детство | | 7 | Говорить 5–6 слов | 15 м-цев до рождения | 7 лет | Произносить 5–6 слов | 15 м-цев | Грудничковый возраст | | (тяжелая) | | a | | b c | Говорить 1 слово, ходить | Говорить 1 слово ходить | 12 м-цев  12 м-цев | | d | сидеть | Сидеть | 6–10 м-цев | | e | улыбаться | Улыбаться | 2–4 м-ца | | f | держать голову | Держать голову | 1–3 м-ца |   *GDS=* Шкала общего ухудшения состояния*; MCI=умеренные когнитивные нарушения*  *Источник: Райсберг Б. и др., 1999* |

|  |  |
| --- | --- |
| Таблица 8 ДАТ: факторы риска (↑) и защиты (↓) Фактор Риск  Сердечно-сосудистые болезни↑  Курение ↑  Артериальная гипертония ↑  Диабет, тип II ↑  Ожирение ↑  Травма мозга ↑  Образование ↑  Средиземноморская пища ↑  Физическая активность ↑  *Источник: Mayeux и др., 2012* | *Этиология ДАТ до сих пор неизвестна. Генетические факторы, несомненно, играют роль (% совпадения у гомозиготных близнецов равен 40), при этом семейные повторяющиеся формы встречаются очень редко и в большинстве случаев появляются до 50 лет. Причину изменений доказали в хромосомах 1, 14, 19 и 21, а воспалительные процессы в мозге рассматривались (обсуждались) как причина. Более пожилой возраст, низкое школьное образование, ранние черепно-мозговые травмы и предшествовавшие депрессивные события, а именно в возрасте, являются как минимум факторами уязвимости, в то время как высокое школьное образование и духовно богатая жизнь могут быть защитными факторами. Являются ли веские жизненные события также преципитирующим фактором, оценивается по-разному.*  *Уменьшение, а также утилизация глюкозы и кислорода с патогенетической точки зрения могли бы играть роль в церебральном кровотоке. В результате при образовании внеклеточных бляшек (бета-амилоид) и внутриклеточных нейрофибрилл (тау-протеин) происходит отмирание нейронов и потеря синапсов с его клиническими последствиями. Факторами риска ДАТ по прежнему являются возраст, генетические факторы, атеросклероз, гиперхолестиренемия, диабет, гипертония и излишний вес.*  *Этиология сосудистой деменции является гетерогенной. Нередко наблюдаются нарушения кровообращения из-за атеросклеротических изменений маленьких и средних церебральных артерий, которые могут привести к небольшим множественным лакунарным инфарктам (<5 мм в краниальной КТ) и демиелинизации. Также эмболии из патологически измененных сердечных клапанов могут привести к церебральным инфарктам. Другими этиологическими подформами сосудистой деменции являются мультиинфарктная деменция, дисциркуляторная энцелофапатия (Morbus Binswanger) и деменция вследствие множественных внутримозговых гематом. Сегодня также ясно, что зона перекрытия между сосудистой деменцией и ДАТ значительно больше, чем до этого времени считалось. Сосудистая деменция без патологии болезни Альцгеймера наступает относительно редко. Если имеется ДАТ с одновременным поражением сосудов головного мозга (CVD), то сегодня речь идет о «ДАТ с CVD» (болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием).* |
| *Существенным, не подверженным чужому влиянию фактором риска для развития ДАТ является генетический фон. Только у очень незначительной части больных имеется наследственное заболевание с аутосомно-доминантным примером наследственности (примерно меньше одного процента), где происходит мутация в АРР-гене (ген предшественник-бета-амилоида) или ген пресенилина -1 или пресенилина -2 (PSEN1, PSEN2). Данная семейная форма характеризуется очень ранним началом заболевания (между 40 и 65 годами). Но значительно большая часть синдрома ДАТ наследуется по полигенетическому образцу унаследования. В прошлом, здесь были определены множество аллелей различных генов, которые часто ассоциировались с появлением ДАТ. Самым сильным фактором риска спорадической ДАТ является вариант аполипопротеина Е (АроЕ) в хромосоме 19: Ароε4.* |

*Факторы риска сосудистой деменции в большинстве случаев те же, что и при ДАТ: возраст, генетические факторы, атеросклероз, диабет, курение, фибрилляция предсердий и излишний вес. Однако следует подчеркнуть, что наличие всех сосудистых факторов риска для диагноза «сосудистая деменция» недостаточно. При лечениидеменции не только при ДАТ, но также и при сосудистой деменции или «ДАТ/CVD» (БА с цереброваскулярным заболеванием) рациональное состоит в том, что, оба заболевания имеют одинаковые факторы риска и патологические признаки. При обоих заболеваниях существует холинергическая дисфункция и эксайтотоксичность на основании чрезмерного выделения глютамата с гиперстимуляцией NMDA-рецепторов (т.е.ионотропные глутаматные рецепторы, обеспечивающие работу памяти) и последующим нейротоксическим кальциевым входящим ионным током. В случае с ДАТ, а также болезни Паркинсона, а именно деменции с тельцами Леви, существует холинергический дефицит нейромедиатора. Но при сосудистой деменции маркеры холинергических функций тоже снижены. В животных моделях сосудистой деменции существует также спорные ссылки на потерю никотинового рецептора. Кроме того, можно было обнаружить, что сосудистые поражения отрицательно влияют на холинергические пути прохождения сигнала.*

***6. Нейрофизиология и сон***

*На ЭЭГ бодрствования у пациентов с деменцией при визуальном анализе, прежде всего при количественном анализе ЭЭГ, обнаружен рост дельта- и тета-активности, а также снижение альфа- и бета-активности. В отличие от этого при нормальном старении выявлено снижение дельта-, тета- и альфа-активности, а также рост бета-активности. Снижение доминантного альфа-ритма при нормальном старении менее выражено, чем при процессах деменции.*

*При ЭЭГ-картировании дельта-/тета- мощностей возможна дифференциация между нормальным и патологическим старением с высоким процентным составом. Полусферические асимметрии могут помочь при дифференциации различных этиологий деменции (сосудистая деменция: высокий индекс асимметрии, дегенеративная деменция: низкий индекс асимметрии). Существуют выраженные корреляции между переменными значениями ЭЭГ (делтьта-/тета-мощность) с одной стороны, и морфологические значения (КТ), а также клинические и психометрические переменные значения с другой стороны.*

*Событийно-обусловленные потенциалы (event-related potentials - ERP) показывают, что по сравнению с нормальным старением у пациентов с когнитивными нарушениями удлиняется так называемая Р300-латентность (мера скорости переработки информации), что как бы соответствует преждевременному процессу старения. Это же самое касается снижения Р300-амплитуды, которая отражает снижение когнитивных ресурсов, привлеченных для решения проблем.*

*Томография головного мозга низкого разрешения (low resolution brain electromagnetic tomography LORETA) позволяет данные изменения группировать в определенные участки, где, прежде всего, затронута вентролатеральная и дорсолатеральная префронтальная кора головного мозга. У пациентов с деменцией латентность событийно-обусловленных потенциалов заметно удлинена. Пациенту с деменцией для решения проблем требуется больше зон мозга, чем здоровому человеку (структурное различие), а также больше энергетических ресурсов для рецептивных и когнитивных процессов (энергетическое различие). Хотя с прогрессированием когнитивных ограничений данные компенсационные возможности также все более и более пропадают.*

*Сон нарушается при различных процессах деменции (болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви, хорея Хантингтона, сосудистая деменция, болезнь Крейтцфельда-Якоба). Как правило, проявляется фрагментарность, повышенное число эпизодов просыпания и также более продолжительное пребывание в состоянии бодрствования. Сокращаются стадии глубокого сна и стадии быстрого сна (Rapid-Eye-Movement - сон с быстрым движением глаз), увеличивается стадия сна S1.*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблица 9 Лечение деменции: Субстанции, дозы, метаболизм и лекарственные формы допущенных в данное время препаратов для лечения деменции   |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  | *Ингибитор ацетил-холинэстеразы* | | | | *Антогонист NMDA* | *Гинкго билоба* | | *Donepezil / Донепецил* | *Rivastigmin/ Ривастигмин* | | *Galantamin / Галантамин* | *Memantin / Мемантин* | *EGb 761* | | *орально* | *чрескожно* | | *Принцип действия* | *Обратимая селективная AChE-I* | *Псевдо-необратимый селективный AChE-I и BuChE-I* | | *Селект. AChE-I,*  *модулятор никотиновых рецепторов ACh* | *Неконкурентный рецептор NMDA - антагонизм* | *многовалентный поглотитель радикалов, ингибитор протеина Amyloid-beta, повышение приема холина* | | *Прием* | *1x ежедневно* | *2x в день.* | *1x в день* | *1x или 2x в день* | *1x в день* | *1x или 3x ежедневно* | | *Стартовая доза* | *5mg/сут.* | *3mg/сут.* | *4,6mg/сут.* | *8mg/ в день* | *5mg/ в день* | *240mg/ в день* | | *Интервал титрации* | *min. 4 недели* | *4 недели* | *мin. 4 недели* | *Min. 4 недели* | *1 неделя* | ***———*** | | *Титрация* | *5–10mg/сут.* | *6–12mg/сут.* | *9,5–13,3mg/сут.* | *16–24mg/ в день* | *20mg/ в день* | *240mg/ в день* | | *Метаболизм* | *CYP2D6, CYP3A4* | *Нет печеночного метаболизма* | | *CYP2D6, CYP3A4* | *Нет печеночного метаболизма* | *CYP2C9\*, CYP3A4\** | | *Период полураспада* | *ок. 70 часов* | *1,5 час.* | *3,4 час.* | *5–7 h* | *60–80 час.* | *3–11 час.* | | *Лекарственные формы* | *Табл. покр. пленкой, Табл. для рассасыв.* | *Тверд. капсула, раствор* | *Пластырь* | *Капсула пролонг. действия, р-р* | *Табл., покр. пленкой р-р* | *Табл., покр. пленкой, капли* |   *\*Передозировка препаратов гинкго-билоба ведет к легкой индукции CYP2C9-, а также к слабой ингибиции CYP3A4. Ингибитор ацетилхолинэстеразы AChE-I=; Ингибитор BuChE-I=Butyrylcholinesterase; Ach=ацетилхолин; NMDA=N-Methyl-D-Aspartat (глютамат-рецептор)* |

*Что касается микроструктуры сна, то сонные веретена, К-комплексы и быстрые движения глаз выражены не совсем четко, а также редко случаются. Периодическое движение ног и нарушение дыхательной функции во время сна возрастает. Для ДАТ типичны нарушения ритма сна и бодрствования с точки зрения Sun-Downings (при заходе солнца пациенты просыпаются, возбуждены и блуждают).*

***7. Лечение и классификация субстанций***

*В целом нужно сказать, что только достаточная дозировка препаратов для лечения деменции имеют полную эффективность. Основные зарегистрированные препараты для лечения деменции показаны в Таблице 9 (на предыдущей странице) и статус допуска представлен на Рис. 5.*

|  |
| --- |
| *Рис. 5* Лечение ДАТ  Статус допуска согласно общего заключения Австриского общества пациентов с ДАТ 2010 г.   Антагонист рецептора NMDA: Мемантин (MMSE 19-3)  Донепецил\*\* Мемантин  Ингибиторы холинэстеразы Допенецил, Ривастигмин, Галантамин  Легкая ДАТ ДАТ средней тяжести Тяжелая ДАТ  *Альтернативы при неэффективности или в комбинации: Гинко Билоба, в/в иньекции Цереролизина*  *\*MMSE=Mini Mental State Examination (Mini Mental Status Test)*  *Не оплачивается больничной кассой при MMSE 10*  *Источник: Шмидт Р и др., 2010* |

***7.1 Антихолинэстеразные средства (ингибиторы холинэстеразы)***

*Имеющиеся на рынке три ингибитора ацетилхолинэстеразы (AChE) отличаются среди прочего способом их ингибиторного воздействия на AChE, а также степенью угнетения бутирилхолинэстеразы (BuChE); Donepezil действует едва, действие Galantamin слабое и немного сильнее действует Rivastigmin; что с одной стороны ведет к желудочно-кишечным побочным воздействиям, но также может иметь дополнительный лечебный эффект, а с другой стороны, угнетение центральной BuChE может иметь преимущества на поздних стадиях деменции.*

*Так как при клинических исследованиях данные гипотезы до сих пор не смогли подтвердить, возможно большое значение имеет лечение ДАТ только путем угнетения AChE. Дополнительно к угнетению AChE и BuChE Galantamin имеет аллостерический эффект на никотиновые рецепторы. Угнетение холинэстеразы ведет к более высокому уровню ацетилхолина (ACh). Желудочно-кишечные побочные воздействия в фазе титрирования реже всего наблюдаются при лечении Donepezil и чаще всего при Rivastigmin (оральная форма). В фазе стабилизации частота желудочно-кишечных побочных явлений от Donepezil и Rivastigmin вполне сопоставимы. По этой причине Rivastigmin следует принимать утром и вечером перед едой. Пластыри Rivastigmin могут снизить побочное воздействие и обеспечивают равномерное воздействие. Необходимо обратить внимание на переносимость пластыря. Аппликацию пластыря должен проводить обслуживающие больного лица.*

*Пока имеются данные длительных исследований (3-5 лет) по всем ингибиторам AChE. Эти данные указывают на то, что при длительной терапии ингибиторами AChE после начальной фазы стабилизации наступает ухудшение когнитивных, а также других функций; однако эта фаза у пациентов, принимающих лечение, наступает позже и протекает медленнее, чем у больных, которые не лечились.*

*Лечение лекарственными препаратами против деменции действует примерно на 50 % пациентов. Прекращение лечения в большинстве случае происходит из-за побочных воздействий (см. Таблицу 11 на стр. 14) или из-за отсутствия действия. Если у пациента наблюдается побочное воздействие на определенное вещество, следует применять другой препарат, который хорошо переносится. При таком переходе на другое лекарство, вероятно, не требуется фаза промывания. Необходимо стремиться к максимальной дозировке.*

*Применение ингибиторов AChE противопоказано при известной гиперчувствительности против соответствующего препарата, а также при беременности.*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблица 10 Выбор медикаментов при различных формах деменции  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Сосудистая деменция | Деменция с тельцами Леви (LBD) | Деменция при болезни Паркинсона (PDD) | Лобно-височная деменция | | Вторичная профилактика инсультов (1a, A) | Ривастигмин (1b, A): Препарат выбора | Ривастигмин (1b, A): Препарат выбора | SSRI (3, B): für affektive Symptome günstig | | Донепецил или Мемантин (1a, B) | Донепецил (2b, C) | Донепецил и Мемантин (1b, B): Препарат выбора | Мемантин (3, C): Препарат выбирается во 2-ю очередь | | Галантамин:  При смешанных формах более эффективен (1b, B) |  |  | Ингибитор Холинэстеразы: не рекомендовать (2a, D) | | Ривастигмин:  При смешанных формах более эффективен (2b, C) |  |  |  | | Гинкго билоба:  При смешанных формах более эффективен (2b, C) |  |  |  | | Церебролизин (1b, C) |  |  |  |   Церебролизин *(1b, C)*  *Экспликацию см. в Приложении*  *Источник: Райнер М., 2015; после положение рекомендательного характера S3 по теме «Деменция»* |

Средства против деменции (выбор)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа веществ | Донепезил | Галантамин |
| Фармакодинамика | Обратимый селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы | Селективный конкурентный обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы.  Аллостерический модулятор пресинаптических ацетилхолиновых рецепторов с повышением сродства рецепторов к ацетилхолину (в частности, рецепторов подтипов М2 и М4 |
| Фармакокинетика | * Тмакс = 3-4 часа * Т1/2 = около 70 часов * Биодоступность около 43% * Связывание белков плазмы >90% * Равновесная концентрация спустя примерно три недели * Метаболизируется на CYP 450 3A4 и CYP 2D6 * Действующий метаболит: 6‑О‑десметилдонепезил * Концентрация в плазме: 30-75 нг/мл | * Тмакс = 4,4 часа * Т1/2 = 8-10 часов * Биодоступность около 88% * Связывание белков плазмы 18% * Равновесная концентрация спустя два-три дня * Метаболизируется на CYP 450 3A4 и CYP 2D6 * Выведение через почки 90-97% * Концентрация в плазме: 30-100 нг/мл |
| Дозировка | Начальная доза: 5 мг 1 раз в день. Однократный приём (вечером),  Увеличение до 10 мг (однократный приём) возможно самое раннее через месяц | Начальная доза: 8 мг 1 раз в день утром, поддерживающая доза (после четырёх недель) 16 мг 1 раз в день, утром (при необходимости через четыре недели увеличение до 24 мг 1 раз в день утром) |
| Показания | Болезнь Альцгеймера от лёгкой до среднетяжёлой  MMSE2: 11-26 | Болезнь Альцгеймера от лёгкой до среднетяжёлой  MMSE: 11-26 |
| Побочное действие | * Холинэргические побочные эффекты: понос, судороги, усталость, тошнота, рвота * Брадикардия с головокружением | * Холинэргические побочные эффекты: тошнота, рвота, понос, диспепсия, анорексия, усталость, тремор * Брадикардия |
| Предупреждение о противопоказаниях | * Гиперчувствительность к донеперезилу * Относительно: язвы, присутствующая брадикардия, бронхиальная астма * Тяжёлая печёночная недостаточность | * Гиперчувствительность к галантамину * Тяжёлая печёночная и почечная недостаточность * Осторожность при сердечнососудистых заболеваниях, бронхиальной астме, обструктивных заболеваниях дыхательных путей * Обструкция пищеварительного тракта или желчевыводящих путей |
| Взаимодействие | Кетоконазол, эритромицин, мышечные релаксанты сукцинилхолинового типа, холиномиметики, антихолинергетики, бета-блокаторы | Кетоконазол, эритромицин, мышечные релаксанты сукцинилхолинового типа, холиномиметики, антихолинергетики, бета-блокаторы |

***1*** *Приём с пищей замедляет всасывание, тем самым снижаются пиковые концентрации в плазме (уменьшение Смакс на 30%, повышение AUC (площадь под фармакокинетической кривой) на 30%)*

***2*** *MMSE: Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental-State-Examination)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *(логотип)* Clinicum neuropsy  (Журнал по психиатрии и неврологии) | *(логотип)*  Медицинская Академия |

|  |  |
| --- | --- |
| **Ривастигмин** | **Мемантин** |
| Псевдонеобратимый ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы с избирательностью по областям мозга (кора и гиппокамп) | Потенциалозависимый неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат-рецептора (NMDA-рецептора) с быстрой кинетикой взаимодействия с рецептором.  Мемантин блокирует действие патологических повышенных тонических концентраций глутамата, которые могут привести к нарушению функций нейронов. |
| * Тмакс = 1 час * Т1/2 = 0,6-2 часа * Биодоступность около 36% * Продолжительность действия в мозге ок. 10 часов * Связывание белков плазмы: 40% * Метаболизируется ацетилхолинэстеразой. Происходит карбамилирование фермента, а затем с Т1/2 в несколько часов – его гидролиз, так что он регенерирует без нового синтеза («псевдонеобратимое» ингибирование). * Действующий метаболит: 6‑О‑десметилдонепезил * 95%-ное выведение декарбамилированных метаболитов через почки в течение 24 часов | * Тмакс = 3-8 часов * Т1/2 = 60-100 часов * Биодоступность около 100% * Связывание белков плазмы ок. 45% * Основной метаболит без действия на NMDA‑рецептор |
| Начальная доза перорально: 3 мг 2 раза в день (утром и вечером во время еды), увеличение дозы с четырёхнедельным интервалом на 6-12 мг/день. Начальная доза чрескожно: 4,6 мг 1 раз в день, увеличение дозы с четырёхнедельным интервалом на 9,5-13,3 мг/день. | Начальная доза: 5 мг/день  Еженедельное увеличение на 5 мг  Поддерживающая доза: 20 мг/день |
| Болезнь Альцгеймера от лёгкой до среднетяжёлой  Болезнь Паркинсона от лёгкой до среднетяжёлой  MMSE: 11-26 | Болезнь Альцгеймера от лёгкой до среднетяжёлой  MMSE: ≤10-19 |
| * Холинэргические побочные эффекты: тошнота, рвота, понос, головокружение, усталость, тремор * Чрескожно: покраснение кожи и зуд | * Головокружение, головная боль, запор, галлюцинации, спутанность сознания, усталость, нарушения моторики |
| * Гиперчувствительность к ривастигмину * Тяжёлая печёночная недостаточность * Относительно: язвы, присутствующая брадикардия, бронхиальная астма * Осторожность при нарушениях почечных функций (до 50% уменьшается клиренс ривастигмина) | * Гиперчувствительность к мемантину * Приступы судорог * У пациентов со среднетяжёлыми нарушениями почечных функций (расчётная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) доза должна быть снижена на 10 мг/день! Для тяжёлых нарушений почечных функций данные отсутствуют. |
| Мышечные релаксанты сукцинилхолинового типа, холиномиметики, антихолинергетики | Дофаминергические вещества, антихолинергетики, барбитураты, нейролептики, дантролен, баклофен, амантадин, циметидин, ранитидин, прокаинамид, гидрохлоротиазид |

Состояние на ноябрь 2015 г.

|  |  |
| --- | --- |
| Таблица 11  Возможное побочное действие антихолинергических ингибиторов | |
| Класс органов |  |
| Психопатология | Галлюцинации, беспокойство, агрессивное поведение |
| Нервная система | Обморок, головокружение, бессонница, судороги, экстрапирамидные симптомы |
| Сердце и система кровообращения | Брадикардия, синоаурикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада |
| Желудочно-кишечные нарушения | Понос, рвота, тошнота, кишечные расстройства |
| Кожа и подкожная ткань | Кожные высыпания, зуд, повышенная потливость, экзантема |
| Двигательный аппарат | Мышечные судороги |
| Почки | Недержание мочи |
| Общие нарушения | Головная боль, усталость боли |

**7.2 Мемантин**

Мемантин является потенциалозависимым неконкурентным антагонистом NMDA-(N-метил-D-аспартат)-рецептора, вытесняя на нём глутамат в патологически повышенной концентрации и замедляя приток кальция, который приводит к смерти нервной клетки. Мемантин в экспериментах на животных показал себя нейропротектором. Ежедневная терапевтическая доза в первую неделю составляет 5 мг, во вторую – 10 мг, с четвёртой недели – 20 мг. Даются две отдельные дозы, причём вторая доза не должна приниматься после 14 часов. Наступление эффекта ожидается примерно после четырёх недель. Достигаемая повышением ежедневная доза при длительной терапии составляет 20 мг. Мемантин в 2002 году официально разрешён при заболеваниях в стадиях от среднетяжёлой до тяжёлой (MMSE от 19 до 3).

В исследованиях продолжительностью до одного года было показано значительное улучшение когнитивных функций, способностей к повседневной деятельности, общей клинической картины (CGI *(Clinical Global Impression)* – общее клиническое впечатление) и потребностей в постороннем уходе. В одном сравнительном исследовании комбинации донеперезила и мементина и одного только донеперезила комбинация показала своё значительное превосходство в отношении когнитивных функций (SIB *(Severe Impairment Battery)* – шкала оценки когнитивных функций при тяжёлой деменции), повседневных функций (ADCS-ADL *(Alzheimer‘s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory)* – Кооперированное исследование болезни Альцгеймера – Набор действий повседневной активности) и общей клинической картины (CIBIC-Plus *(Clinician’s Interview Based Impression of Change Plus Caregiver Input)* – Шкала оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих лиц) — в группе с комбинацией были выявлены не только замедление ухудшений, но и даже некоторые объективные улучшения когнитивных функций. В том, что касается побочного действия, было установлено улучшение в действии мемантина с донеперезилом по сравнению с действием только донеперезила в отношении беспокойства и поноса, в то время как доля пациентов со спутанностью сознания под действием мемантина с донеперезилом возросла.

Нарушения поведения, в особенности беспокойство и агрессия, являются частыми и отягчающими симптомами деменции. Мемантин показал как в монотерапии, так и в комбинациях значительное преимущество по шкалам беспокойства/агрессии и основанного на иллюзиях непонимания. Другие шкалы, такие как раздражительность и нарушенное пищевое поведение, также показали значительные позитивные изменения. Помимо этого, при комбинированной с мемантином терапии у меньшего числа пациентов развиваются отклонения в поведении.

Мемантин – это подходящий вариант терапии также при

когнитивных и не-когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера в формах от среднетяжёлой до тяжёлой. Требуется осторожность для пациентов с деменцией с тельцами Леви и деменцией с синдромом Паркинсона, так как многие пациентов с болезнью Паркинсона получают L‑дигидроксифенилаланин и/или какой-либо антагонист дофамина, и это при одновременном приёме мемантина может привести к усилению действия и тем самым, возможно, к нежелательным осложнениям двигательной активности.

Для комбинации мемантина с ингибитором ацетилхолинэстеразы имеется, между тем, хороший свод данных также при смешанных формах болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Однако следует отметить, что для данной комбинированной терапии в настоящее время пока не предоставляется возмещения со стороны Центрального объединения австрийских организаций социального страхования.

**7.3 Гинкго двухлопастный**

Специальный экстракт гинкго EGb 761 обладает многофакторным фармакологическим действием:

* Способность нейтрализации свободных радикалов и антагонизм к фактору активации тромбоцитов;
* Нейро- и мембранопротектор, повышение устойчивости к гипоксии, защита от повреждения структур мозга, подавление программируемой смерти клеток (апоптоза);
* Улучшение действия памяти и способностей к обучению;
* Гемодинамические, сосудистые и гемореологические эффекты;
* По новейшим данным уменьшается уровень бета-амилоидов в плазме;
* Улучшение моторики (например, поздние дискинезии).

Для гинкго двухлопастного представлены контролируемые, соответствующие современным научным требованиям исследования, которые доказывают улучшение когнитивных функций, способностей к повседневной деятельности и нейропсихиатрических симптомов. Ежедневная доза при синдромах деменции по информации производителя составляет от 120 до 240 мг специального экстракта EGb 761.

Убедительная эффективность была документирована в последние десять лет в трёх исследованиях на более чем 1000 пациентах при дозировке 240 мг в день.

Возможные очень редко встречающиеся побочные эффекты – это головная боль, нарушения сна, головокружения, ощущение жара, тошнота, желудочно-кишечные нарушения и риск кровотечений. Повышенный риск кровотечений, прежде всего при сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, кумарином, избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина.

**7.4 Ноотропные препараты**

В качестве расширенного обозначения препаратов против деменции может служить более старое понятие ноотропных препаратов. Это медикаменты, которые при нарушениях когнитивно-психических функций, т.е. связанных и интеллектом и пониманием областей сознания. Имеется целый ряд других классов веществ, вытесненных на задний план из-за прогресса в исследованиях и успехов ингибиторов ацетилхолинэстеразы, которые также проявляют разнообразное действие, однако по большей части из-за недостаточности данных не получили разрешения на применение, и они перечислены здесь согласно предполагаемому принципу действия по историческим причинам:

* Метаболические: алкалоид спорыньи, ницерголин, пирацетам
* Осмотические: манит, сорбит, декстран
* Кальциевые антагонисты: нимодипин
* Церебролизин

В практических исследованиях для церебролизина – биотехнологически изготовленного белкового препарата (смешанный препарат из очищенных белков свиного мозга) – могут быть представлены следующие механизмы действия: спраутинг нейронов и объединение в сеть аксонов, дифференциация нейронных стволовых клеток, модуляция дефицита нейротрансмиттеров, запуск процессов восстановления нейронов, противодействие апоптозу. В клинических исследованиях церебролизин показывает значительное улучшение когнитивных функций и общей клинической картины. Для дозы в 60 мл, кроме того, описано значительное улучшение нейропсихиатрических симптомов. рекомендуется четырёхнедельное применение два-три раза в год.

Обобщая, можно сказать, что помимо замещения или модуляции нейротрансмиттеров были также зафиксированы другие механизмы действия. Применение данных веществ, исходя из современного взгляда на недостаточность данных, может рассматриваться в отдельных случаях только при неэффективности или непереносимости ингибиторов холинэстеразы и мемантина.

**7.5 Антидепрессанты**

Лечение поведенческих и психологических симптомов деменции (BPSD) имеет существенное значение. С одной стороны, прижизненная распространённость BPSD при деменции составляет почти 100%, так что почти каждый пациент так или иначе страдает от этого. С другой стороны, однако, поскольку определённые нарушения поведения часто расцениваются окружением не как болезнь, а как враждебность больного, что может ещё больше отяготить и без того тяжёлую для него и его близких жизненную ситуацию.

Для циталопрама был показан значительный эффект против беспокойства. Для миртазапина существует даже несколько негативных исследований. В одном из Cochrane Review обзор имеющихся свидетельств заставляет предположить незначительную эффективность обычных антидепрессантов. Другие фармакологические подходы к лечению симптомов депрессии при болезни Альцгеймера, например, модуляция глутаматергических механизмов, могут, напротив, оказаться многообещающими.

Что касается лечения симптомов депрессии, то более новые антидепрессанты имеют преимущество перед трициклическими, не в последнюю очередь благодаря антихолинергическому действию, однако также из-за в целом более сильно выраженного побочного действия трициклических антидепрессантов. За новые антидепрессанты (избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, антагонисты-ингибиторы обратного захвата серотонина, норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты) говорит, как минимум, их общее положительное и хорошо доказанное действие при депрессии. В исследованиях отдельных случаев или с малым охватом избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина и тразодон были эффективны в контексте лобно-височной деменции, в особенности проявился антиимпульсивный эффект циталопрама. В одном последнем неинтервенционистском исследовании на группе депрессивных больных деменцией (n=72) тразодон показал положительное воздействие на уровни беспокойства, агрессии, депрессивных симптомов, страха и нарушений сна при хорошей переносимости. При нарушениях сна могли бы назначаться седативные антидепрессанты, такие как тразодон и миртазапин.

**7.6 Нейролептические препараты**

Также здесь проводится различие между старыми (нейролептические препараты первого поколения, например. галоперидол) и новыми веществами (нейролептические препараты второго поколения). Основным веществом типичных нейролептических препаратов является галоперидол, эффект которого доказан в метаанализах, но который, однако, в сравнении с атипичными веществами обнаруживает большую смертность.

При деменции с тельцами Леви не следует использовать нейролептические препараты первого поколения из-за тяжёлых побочных эффектов в экстрапирамидально‑двигательной системе. При деменции с тельцами Леви рекомендуется кветиапин.

Первичная целевая симптоматика нейролептических препаратов второго поколения — это равным образом как беспокойство, так и психотические симптомы. Как рисперидон, единственный зарегистрированный атипический препарат против BPSD, так и ариприпазол, кветиапин и оланзапин показали в исследованиях хорошую эффективность, хотя и при несколько более высокой частоте цереброваскулярных нарушений в сравнении с плацебо.

Для оланзапина следует принимать во внимание, что он может оказывать лёгкий антихолинергический эффект.

Таблица 12

Фармакологическая терапия при BPSD\*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Степень рекомендации | Уровень доказательности |
| Препараты против деменции | 2 | А |
| Препараты против депрессии |  |  |
| Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина | 3 | В |
| Трициклические препараты | 5 | D |
| Ингибиторы моноаминоксидазы | не рекомендован | Е |
| Противосудорожные препараты |  |  |
| Карбамазепин | 3 | В |
| Вальпроат | не рекомендован | Е |
| Габапентин | 4 | С1 |
| Ламотригин | 4 | С1 |
| Нейролептические препараты |  |  |
| Галоперидол | 2 | А |
| Другие, например, пипампреон | 4 | С3 |
| Рисперидон, оланзапин | 2 | А |
| Арипипразол | 3 | В |
| Кветиапин | 4 | С3 |
| Бензодиазепин / снотворные |  |  |
| Бензодиазепин | Только в экстренных случаях, ограниченно по времени | |
| Аналоги бензодиазепина | 4 | С3 |
| Антидепрессанты / нейролептики со снотворным действием | 4 | С3 |
| Мелатонин (и –антогонисты) | 3 | В |
| Хлоральгидрат | не рекомендован | F |
| Дифенгидрамин | не рекомендован | Е |
| Хлорметиазол | не рекомендован | Е |
| Валериана | не рекомендован | F |
| Прочие вещества |  |  |
| Анальгетики | 5 | D |
| Гинкго двухлопастный | 3 | В |

*\* поведенческие и психологические симптомы деменции, легенду см. в приложении*

*Источник: Savaskan E., Praxis 2014; 103(3): 135-148 135*

Кветиапин является препаратом выбора при лечении психотических симптомов, если одновременно имеется болезнь Паркинсона. Внутривенное введение нейролептических препаратов противопоказано из-за повышенной смертности. Исключения допустимы при сильных показаниях и документировании.

Нейролептические препараты с антихолинергическими свойствами оказывают негативное влияние на когнитивные функции, и повышается риск бреда. Также всегда следует применять нейролептические препараты только в течение короткого, ограниченного периода времени.

При использовании нейролептических препаратов в отношении больных деменцией при установлении дозировки целесообразна и необходима также регулярная проверка показаний. Для этого необходим плотный врачебный контроль, чтобы осуществлять адаптацию назначения лекарства без промедления, в соответствии с симптоматикой.

Так называемые нарушения поведения вызываются в основном причиняющим вред окружением, к которому могут относиться, например, условия окружающей среды, перемена места, определённые лица, ограниченные возможности коммуникации, стресс, телесные недомогания или боли, которые не могут быть вербализованы. Поэтому при изменениях в поведении не следует прибегать к психотропным средствам как к первому и не сопровождающемуся мерами психосоциальной поддержки средству. Сверх того рекомендуется некоторое время вести протокол о том, в какое время какие лица при каких обстоятельствах вызвали такое поведение. Применение немедикаментозной терапии, равно как и просвещение и обучение близких могло бы приводить к значительному смягчению поведенческих симптомов.

Согласно консенсусному заявлению «Деменция 2010» Австрийского общества болезни Альцгеймера рисперидон является нейролептическим препаратом первого выбора при психотических симптомах и отклонениях в поведении у больных деменцией. При таких показаниях он является единственным атипичным нейролептическим препаратом, разрешённым в Австрии следующим образом: «Рисперидон показан при лечении тяжёлых нарушений поведения у пациентов с деменцией лишь тогда, когда встречаются симптомы, которые угрожают самому пациенту или его окружению и которые не могут быть взяты под контроль с помощью иных мер.

Применение оланзапина, арипипразола, кветиапина, зипрасидона и клозапина является, принятие во внимание специфические побочные эффекты и учитывая меры предосторожности, в отдельных случаях рассматриваться для применения «вне инструкции». Должен проводиться ЭКГ-контроль с измерением скорректированных интервалов QT (≤380 мс).

Любое лечение больных деменцией нейролептическими препаратами должно начинаться с минимальных доз, которые можно повышать только постепенно и которые должны обосновываться сначала еженедельно, а позднее – ежемесячно.

**7.7 Бензодиазепин**

В целом использование бензодиазепина среди пожилых людей в сравнении с другими психотропными средствами непропорционально растёт. Он прописывается по большей части не психиатрами. Хотя у больных деменцией действительно часто встречаются симптомы, при которых показан бензодиазепин (такие, как страх, беспокойство, нарушения сна), однако он ни в коем случае не является препаратом первого выбора (см. также рисунок 6 на странице 18).

Помимо нижеприведённых причин при применении бензодиазепина и снотворных препаратов должно быть акцентировано непосредственное ухудшение когнитивных функций с потенциалом генерации бредовых состояний, так что данные медикаменты применяются только по сильным показаниям, насколько возможно кратковременно.

**Причины следующие:**

* Опасность парадоксального действия, в особенности чувствительность пожилых пациентов к бензодиазепину
* Опасность накопления при применении бензодиазепина фармакологически активных метаболитов с длинными временами полувыведения с отсроченным клиническим действием
* (Сверх-)седация, атаксия с риском падений / переломов
* Головокружения и расстройства внимания
* Ухудшение когнитивных функций, антероградная амнезия и потеря желаний
* Длительное употребление бензодиазепина коррелирует с повышенным риском развития болезни Альцгеймера – причинная обусловленность не была доказана.

Когда бензодиазепин используется как лекарство третьего выбора, нужно следить, чтобы вещества, которые выводятся через глюкуронирование (например, лоразепам, лорметазепам, оксазепам и темазепам), не проявляли каких-либо значительных или клинически важных обусловленных возрастом изменений в фармакокинетике. Напротив, явственно повышается время полувыведения бензодиазепина, который расщепляется при реакциях дезалкилирования/окисления. Указания по лечению гериатрических пациентов бензодиазепином обобщены в Таблице 14 на следующей странице.

В Австрии приемлемы такие содержащие бензодиазепин лекарства, как лоразепам, оксазепам и бромазепам из группы анксиолитиков или темазепам и лорметазепам из группы снотворных.

**7.8 Снотворные средства**

В лечении различных нарушений сна при деменциях следует буквально понимать термин «снотворное средство» именно как «средство для сна», то есть в более широком смысле слова, чем подразумевает термин «снотворное» (снотворный препарат).

Таблица 13

Рекомендации по дозированию нейролептических препаратов для пожилых людей

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вещество | Применение при деменции | | Применение при шизофрении |
|  | Начальная доза (мг/день) | Максимальная доза (мг/день) | Доза (мг/день) |
| Рисперидон (1-й выбор) | от 0,25 до 2 | от 1,5 до 2 | от 1,25 до 3,5 |
| Оланзапин (3-й выбор) | от 1,25 до 5 | 10 | от 7,5 до 15 |
| Кветиапин (2-й выбор) | от 12,5 до 50 | от 200 до 300 | от 400 до 600 |
| Арипипразол (2-й выбор) | 5 | 15 | от 15 до 30 |
| Клозапин | 12,5 | от 75 до 100 | нет общих рекомендаций |
| Галоперидол (3-й выбор) | от 0,25 до 0,5 | 2 | нет общих рекомендаций |

*Источник: согласно Американской Психиатрической Ассоциации (APA, 2007) и Leuner K et al., 2013*

Таблица 14

Указания по лечению гериатрических пациентов бензодиазепином

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | Сильные показания (бензодиазепин при деменции никогда не является лекарством первого выбора) |
| 2. | Принятие во внимание фармакокинетических свойств: предпочтительны препараты со средне-долгим временем полураспада без активных метаболитов, которые расщепляются через глюкуронирование |
| 3. | ВНИМАНИЕ: парадоксальное действие и накопление |
| 4. | Принятие во внимание взаимодействия с другими медикаментами |
| 5. | Осторожность при обструктивных заболеваниях лёгких |
| 6. | Осторожное, постепенно увеличивающееся дозирование |
| 7. | Никаких долгосрочных назначений |
| 8. | Постепенная отмена |

В целом следует рассмотреть по меньшей мере семь проблемных аспектов:

* Бессонница:

При бессоннице хорошо зарекомендовали себя, например, среди снотворных зольпидем (10 мг), среди антидепрессантов тразодон (75-150 мг) и миртазапин (15-30 мг) и среди нейролептиков кветиапин (25-100 мг).

* Чрезмерная дневная сонливость:

Её можно лечить применением модафинила «вне инструкции». Модафинил первично зарегистрирован для лечения нарколепсии.

* Нарушения сна:

Нарушения сна с нарушением REM-поведения успешно лечатся, например, клоназепамом (0,5-2 мг) (Осторожно: длительный период полураспада).

* Психотические симптомы, нарушения поведения, ночная ажитация и сомнамбулия:

Могут лечиться, с одной стороны, ингибиторами ацетилхолинэстеразы, с другой стороны, атипичными нейролептическими препаратами, например, рисперидоном (0,5-2 мг), кветиапином (50-200 мг), а также противоэпилептическими препаратами, например, вальпроевой кислотой (300-500 мг).

* Связанные со сном нарушения дыхания (обструктивный храп, поверхностное дыхание, апноэ).
* Ночные моторные нарушения (синдром беспокойных ног, периодические движения ног и т.п.).
* Мелатонин (2-4 мг в день) рекомендуется немецким Обществом Сна как средство первого выбора при любой бессоннице.

Таблица 15

Назначение лекарств при нарушениях сна при деменции

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Вещество | Доза (мг) | Макс. доза/день (мг) |
| Z-препараты | Золпидем  Зопиклон  Залеплон | от 5 до 10  от 3,75 до 7  от 5 до 10 | 10  7  10 |
| Антидепрессанты | Тразодон  Миртазапин  Агомелатин | от 50 до 100  от 15 до 30  25 |  |
| Синтетические гормоны | Мелатонин | 2 |  |
| Бензодиазепин | Лоразепам | от 0,5 до 1 | от 1 до 2 |
| Нейролептики | Кветиапин (применение «вне инструкции»)  Протипендил | от 12,5 до 25  40 | от 15 до 50  80 |

*Источник: Jagsch C., Notfallbehandlung in der Alterspsychiatrie (Экстренная терапия в возрастной психиатрии), Pinter G.et al. (Hrsg.).  
Geriatrische Notfallbehandlung (Гериатрическая экстренная терапия), Springer Verlag Wien (Вена), 2013*

Не в последнюю очередь следует принимать во внимание, что сопутствующие заболевания и многие другие факторы, например, недостаточное питание, медикаментозные эффекты и взаимодействия в смысле полипрагмазии, постоянные катетеры и т.д. играют роль в патогенезе нарушений сна и требуют целенаправленной стратегии лечения.

8. Показания и согласованная терапия

**8.1 Неотложное лечение**

В принципе следует начинать лечение деменции как можно раньше. По существующим на сегодняшний день данным ни один из ингибиторов ацетилхолинэстеразы не имеет выраженного преимущества. Также не существует непосредственного сравнения между ингибиторами ацетилхолинэстеразы и мемантином.

Комбинированная терапия мемантином и ингибиторами ацетилхолинэстеразы демонстрирует в клинических исследованиях превосходящую эффективность в сравнении с монотерапией, и к ней следует стремиться для пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой болезнью Альцгеймера.

Для больных деменцией следует проводить систематический мониторинг в отношении реакции на медикаменты, чтобы избежать передозировки или чрезмерно низкого уровня в крови. С особенной осторожностью следует проводить одновременную терапию ингибиторами ацетилхолинэстеразы и бета-блокаторами из-за возможных случаев брадикардии.

Следует избегать медикаменты с антихолинергическим компонентом (например, трициклические вещества, прежние блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, антагонисты H2-гистаминовых рецепторов). Для пациентов с риском задержки мочи, хроническими обструктивными болезнями лёгких иди желудочно-кишечными проблемами осторожность с ингибиторами ацетилхолинэстеразы обязательна. Ривастигмин, пожалуй, демонстрирует наименьший потенциал взаимодействия в сравнении с донепезилом или галантамином. Желудочно-кишечные побочные эффекты чаще всего наблюдаются при оральном приёме ривастигмина (во время фазы титрования), а реже всего – с донепезилом. Пластырь с ривастигмином, напротив, не даёт каких-либо повышенных побочных желудочно-кишечных эффектов.

Показатели успеха в лечении деменции (которое должно продолжаться по меньшей мере три месяца, чтобы быть информативным) – это, как минимум, стабилизация или улучшение когнитивной симптоматики. В качестве неудачи следует рассматривать внезапное когнитивное ухудшение, а также отсутствие улучшений некогнитивной симптоматики и отсутствие позитивного эффекта для осуществления повседневной жизни. Алгоритм лечения поведенческих и психологических симптомов деменции (BPSD) приведён на рисунке 6 на следующей странице.

**8.2 Продолжительное лечение**

Вопрос о том, следует ли продолжать однажды признанное успешным лечение деменции на протяжении всей жизни, оценивается по-разному. В любом случае такое лечение всё ещё имеет смысл и на тяжёлых стадиях деменции, причём следует принимать во внимание, что на этих стадиях критерии успешности отличаются от таковых в ранних фазах заболевания. Следует в любом случае очень тщательно взвешивать, прежде чем прописать пациенту лекарство против деменции.

Также вопрос о том, как долго следует придерживаться симптом- или синдром-ориентированной фармакотерапии некогнитивных нарушений (BPSD), в конечном счёте, остаётся

Рисунок 6

Алгоритм лечения беспокойства при деменции

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  | Беспокойство |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | Ингибитор холинэстеразы / Мемантин |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Со страхом |  | С психозом |  | С депрессией |  | Неспецифично |  | По ночам |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Прегабалин |  | Нейролептики |  | Антидепрессанты |  | Нейролептики |  | Тразодон |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| + Нейролептики |  | + Стабилизатор настроения |  | + Нейролептики |  | + Стабилизатор настроения |  | Снотворное |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Анксиолитический бензодиазепин вместо буспирона |  | + Бензодиазепин |  | Альтернативные антидепрессанты |  | + Бензодиазепин |  | Бензодиазепин |

открытым. При этом следует всё же соблюдать временной интервал с наибольшей вероятностью проявления BPSD. Показания для лечения нейролептиками следует регулярно пересматривать и, при определенных условиях, проводить проверку на уменьшение дозы.

**8.3 Выбор лекарственной терапии**

Выбор лекарственной терапии зависит в первую очередь от когнитивного состояния, которое определяют с помощью нейропсихологических процедур (например, CERAD+ – Консорциум по установлению реестра для болезни Альцгеймера), при этом в органах социального страхования запрашивается проведение тестирования по MMSE – Краткой шкале оценки психического статуса). Проверка на постепенную отмену нейролептических препаратов может последовать через шесть-восемь недель, после того, как режим лечения деменции установится и будет подробно задокументирован (например, закон о пребывании в учреждениях с медицинским уходом, https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003231).

Дополнительными критериями являются простота применения лекарства (однократная дозировка), учёт сопутствующих

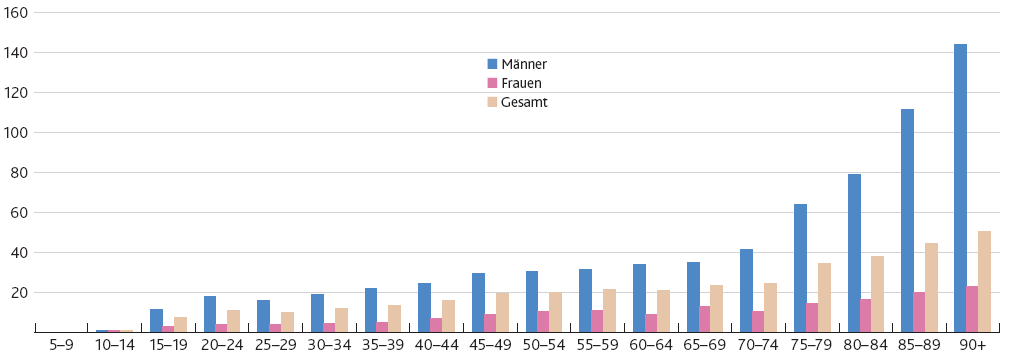
заболеваний и полипрагмазии, вместе с сопутствующими им возможными фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями, а также целостный анализ состояния здоровья индивидуума. Кроме того, частота и тяжесть побочных эффектов играют решающую роль при выборе лекарств.

**8.4 Резистентность к лечению**

Возможными причинами резистентности к данному лечению деменции являются неправильный диагноз, применение неправильного инструмента для тестирования, продвинутая стадия деменции и/или взаимодействие лекарства против деменции с другими препаратами. Следует отметить, что не каждое отсутствие реакции уже является резистентностью к терапии, так как мы имеем дело с хроническим прогрессирующим процессом. В то время как смена препарата внутри группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы рекомендована при непереносимости, она также может быть целесообразной при недостаточной эффективности, так как три вещества – донепезил, галантамин и ривастигмин – отличаются друг от друга как фармакокинетически, так и, как уже упомянуто, фармакодинамически.

Рисунок 7

Уровень самоубийств по возрастным группам (5-летний срез 2006-2010 гг.)



**Возрастные группы**

**Уровень самоубийств (на 100 000 человек)**

**Мужчины**

**Женщины**

**Всего**

*Источник: Kapusta N., 2012*

Также может быть рекомендована замена на мемантин или на дополнительную терапию с этим веществом. Впрочем, имеются лишь немного исследований по такой смене терапии.

**8.5 Риск самоубийства**

Уровень самоубийств резко повышается с возрастом, в первую очередь для мужчин (см. рисунок 7 на предыдущей странице).

Самоубийства при деменции, напротив, редки. Это может обосновываться также тем, что когнитивные способности к планированию и координации, которые нужны для самоубийства, в ходе процесса деменции относительно быстро утрачиваются. Поэтому не наблюдается никаких типичных для деменции способов самоубийств — совсем противоположная картина при депрессии у пожилых людей.

**8.6 Специальная проблематика**

Фармакотерапия психических и телесных нарушений представляет собой у пожилых людей в силу изменений в фармакокинетике (повышенное содержание жира, пониженное содержание жидкости, уменьшенный почечный клиренс) особенную сложность. Приверженность к лечению в основном лучше в пожилом возрасте, чем в молодом, однако падает с числом предписанных медикаментов (80-85% для первого лекарства, однако чуть выше 10-20% для десяти лекарств).

При фармакотерапии у пожилых людей важную роль играет также правовой аспект. В отношении просвещения и способности на согласие рекомендуются многократные разъяснения и целенаправленные расспросы об отношении к диагнозу и лечению со стороны самих пациентов и их близких. Если случай не неотложный, можно также повременить с назначением представителя. При отказе от лечения или при его прерывании следует установить, обусловлено ли это терапией (нежелательное действие, отсутствие реакции) или болезнью (прогрессирование деменции, BPSD, аффективные симптомы), или же имеет место явное изменение запросов на лечение.

Самостоятельную тему представляет собой применение медикаментов «вне инструкции», которое допустимо только тогда, когда наличествуют угрожающие жизни болезни или сильно и надолго могло бы пострадать качество жизни, никакие другие эффективные для данного пациента способы терапии недоступны и имеются обоснованные шансы на успех лечения. Предписания «вне инструкции» влекут за собой повышенную необходимость в разъяснениях, переход бремени доказывания в случае ущерба и увеличение объёма документов. Более того, должны соблюдаться указания Центрального объединения в отношении назначений «вне инструкции» (например, разрешение главной медицинской службы), наконец, следует учесть и этические аспекты. Психофармакологическая терапия должна проводиться, в основном ориентируясь на симптомы, а не как замена недостающим возможностям по уходу. Это значит: никаких успокоительных без медицинских показаний! Оценка преимуществ и рисков текущего лечения должна проводиться регулярно совместно с близкими, обслуживающим персоналом и/или представителем. Самоопределение пациента должно поддерживаться как можно дольше.

Принудительные меры допустимы на столь короткое время, сколько безусловно необходимо в силу острой опасности. Лечение основной болезни имеет приоритет, пока это возможно.

Поэтому при фармакотерапии пожилых людей следует соблюдать особые правила, которые приведены в Таблице 16.

Таблица 16

Фармакотерапия пожилых людей

* Сильные доказательства показаний к лечению
* Детальный медикаментозный анамнез
* Приоритеты
* Минимальные начальные дозы – постепенный подбор дозировки
* Предотвращение множественности лекарств
* Простая схема назначений
* Попытки пропуска и отказа (не с лекарствами против деменции / ноотропными препаратами)
* Активный мониторинг побочных эффектов

9. Возможности немедикаментозного воздействия

9.1 Психотерапия и социотерапия

Наряду с возможностями медикаментозного воздействия меры немедикаментозного воздействия представляют собой основополагающую составную часть в оказании помощи больным деменцией. Целью как медикаментозных, так и

Таблица 17

Немедикаментозные способы лечения при BPSD

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Степень рекомендации | Уровень доказательности |
| Психосоциальное вмешательство | | |
| Психологическое воспитание | 3 | В |
| Социальные консультации | 4 | С |
| Лечение средой | 4 | С |
| Вмешательство обслуживающих лиц | | |
| Подход с пониманием | 4 | С3 |
| Вмешательство, адаптированное к пациенту | 4 | С3 |
| Дополнительная терапия | | |
| Валидизационная терапия | 5 | D |
| Ароматерапия | 4 | С3 |
| Снузелен | 4 | С3 |
| Базальная стимуляция | 4 | С3 |
| Поощрение физической активности | 1 | А |
| Терапия, стабилизирующая когнитивные функции | | |
| Когнитивная стимуляция | 4 | С3 |
| Реминисцентная терапия | 5 | D |
| Терапия самосохранения |  | F |
| Специальные нефармакологические терапии | | |
| Психологические-психотерапевтические процедуры | 1 | А |
| Возможности специальной терапии | | |
| Музыкотерапия | 3 | В |
| Терапия поведенческой активации | 5 | D |

*См. легенду в приложении*

*Источник: Savaskan E., Praxis 2014; 103(3): 135-148 135*

немедикаментозных мер воздействия является задержка последствий церебральных нарушений для когнитивных и функциональных способностей. При этом следует поддерживать психосоциальную интеграцию и качество жизни больных деменцией и их близких. Для немедикаментозных стратегий лечения имеются в распоряжении, помимо специальных психотерапевтических, также и психолого-воспитательные средства.

Условия проживания, в особенности освещение, которое приспособлено к дневным условиям, приобретает здесь большое значение. Знание симптомов, терапевтических возможностей и форм течения болезни у больных деменцией – это часть общего плана лечения. Обзор некоторых существенных нефармакологических мер при деменции дан в Таблице 17 на предыдущей странице.

Совсем особое значение имеет комплексное и регулярное просвещение и поддержка оказывающих уход близких, которые во многих исследованиях объективно продлевали возможность пребывания пациента в домашней обстановке.

Однако поддерживающая терапия не обязательно требует привлечения профессионалов. Одна из эффективных, научно оцененных концепций – это, например, создание с помощью близких лиц книги воспоминаний о жизни.

Подходящая для деменции расширенная схема рекомендует классическую социально-психиатрическую осевую модель Беннета и Уинга, а именно…

… медикаментозное и немедикаментозное лечение,

… поддержка распорядка дня и повседневной активности и

… поддержка интегрированного проживания, с расширением по следующим трём направлениям:

… обучение близких и совместная работа с ними,

… поддержка профессиональных и непрофессиональных помощников и

… соблюдение правовых и этических аспектов.

Всеобъемлющий план по обеспечению больного деменцией должен, таким образом, учитывать региональную подведомственность, географическое положение (близость места проживания), временные параметры (время работы), возможности финансирования услуг, практические возможности (мобильность обслуживания по лечению и уходу в своём жилье или в доме пациента), совместная работа различных профессиональных групп (много- и межпрофессиональный подход) и их сетевая координация, а также координация с близкими.

Между тем под с привлечением экспертов разрабатывается стратегия по борьбе с деменцией в Австрии под руководством GÖG (Gesundheit Österreich GmbH), от имени Федерального министерства здравоохранения и Федерального министерства социального обеспечения.

**9.2 Пищевые добавки как средство предотвращения деменции с синдромом Альцгеймера**

Пациенты, страдающие от болезни Альцгеймера, имеют относительно худший количественно и качественно алиментарный статус, нежели их сверстники без этого заболевания. Это коррелирует на самых ранних стадиях с

Рисунок 8

Терапевтический алгоритм

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | |  | **Диагностика поведенческих и психологических симптомов деменции** | | | | | |  |  | | |
|  | |  |  |  | | |  | |  |  | | |
| Угрозы острого характера для пациента и окружающих | |  | **Нефармакологическое вмешательство:**  **базовая терапия. дополнительная терапия, специальная терапия** | | | | | |  |  | | |
|  | |  |  |  | | |  | |  |  | | |
| Стационарное лечение острых состояний (фармакотерапия + меры не фармакотерапевтического характера) | |  | **Дополнительная терапия по симптомам и синдромам** | | | | | |  |  | | |
|  |  |  | | |  | |  |  | | |
|  | **Лекарства против деменции** | | | | | |  |  | | |
|  | |  | | |  | |  | | |  | | |
| **Беспокойство / агрессия** |  | **Психотические симптомы (бред, галлюцинации)** | | |  | **Депрессия  (страх, апатия)** |  | **Нарушения ритма сна и бодрствования** | | |  | **Бессвязная речь, половое растормаживание, недостаточный или усиленный приём пищи** |
|  |  |  | | |  |  |  |  | | |  |
| Ароматерапия, музыкальная терапия, снузелен, поощрение упражнений, когнитивная стимуляция, сестринские вмешательства, методы лечения средой |  | Ограждение от раздражителей, структурированные методы лечения средой, устранение нарушений зрения и слуха, сестринские вмешательства | | |  | Психотерапия, светотерапия, сестринские вмешательства |  | Гигиена сна / Модификация поведения | | |  |
|  | | |  |
| Светотерапия | | | Базовая соматическая терапия, сестринские вмешательства |
|  |  |  | | |  |  |  |  | | |  |
| Нейролептики (с учётом побочных эффектов / показаний / применения «вне инструкции») |  | Нейролептики (с учётом побочных эффектов / показаний / применения «вне инструкции») | | |  | Антидепрессанты (без антихолинергических побочных эффектов) |  | **Лёгкая деменция:** краткосрочно эффективные не-бензодиазепиновые снотворные / регулирующие сон антидепрессанты  **Тяжёлая деменция:** Антидепрессанты / Нейролептики без антихолинергических побочных эффектов (бензодиазепин противопоказан) | | |  |  |
|  |  |  | | |  |  |  |  |  |

*Источник: Savaskan E., Praxis, 2014;103 (3):135–148; изменено согласно S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Рекомендации S3 немецкого общества психиатрии, психотерапии и неврологии)*

развитием заболевания. Опубликованные в последние годы исследования дают свидетельства того, что, вне зависимости от нехватки калорий и белков в рационе, болезнь Альцгеймера также сопровождается снижением концентрации в плазме определённых микронутриентов. Метаанализ (Lopes da Silva S et al., 2014) показал, что для витаминов A, B12, C, E, D и фолатов с высокой статистической значимостью наблюдается спад. Низкий уровень фолатов в крови может, в рамках Венского трансдунайского исследования старения (Vienna Transdanube Aging Study, VITA), быть указан как несомненный фактор риска для последующего развития болезни Альцгеймера.

На ранних стадиях болезни Альцгеймера целенаправленное воздействие специальной диетой может позитивно влиять на когнитивные функции через определённые сопутствующие условия (например, отсутствие аллелей Apoε4, повышенный гомоцистеин плазмы крови), в той мере, в какой не требуется или не рекомендован приём ингибиторов холинэстеразы или блокаторов N-метил-D-аспартат-каналов.

Имеющиеся лекарства против деменции лечат только симптомы болезни Альцгеймера, а не саму болезнь. Правильно подобранное питание может иметь терапевтический и профилактический эффекты.

Ткань мозга на 35% состоит из ненасыщенных жирных кислот (PUFA, полиненасыщенные жирные кислоты). Исследования показывают, что, скорее всего PUFA, в первую очередь группы омега-3, как докозагексаеновая кислота (DHA) и эйкозопентаеновая кислота (EPA), действуют как защита от деменции. Эти важнейшие омега-3-кислоты, которые относятся к основным жирным кислотам, попадают к нам с жирной рыбой и растительными жирами.

Определённые продукты играют важную роль в построении мембран нервных клеток, синапсов и в их функционировании. При болезни Альцгеймера происходит ранняя прогрессирующая утрата синаптических контактов, и тем самым возрастает потребность в продуктах, которые помогают восстанавливать эти синапсы.

Таблица 18

Состояние клинических исследований добавок Acutil® и Souvenaid®

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Продукт** | **Опубликованные исследования** | **Число пациентов и срок лечения** | **Примечания** |
| Acutil® | Роль омега-3-кислот для пациентов со слабыми когнитивными нарушениями посредством фототеста | n=30  6 месяцев | Открытое фотоисследование на пациентах со слабыми когнитивными нарушениями; инновационный, но необычный когнитивный тест (фототест) |
| Souvenaid® | SOUVENIR-II | n=225  12 недель с 12-недельным продолжением | Рандомизированное двойное слепое исследование на ранее не получавших лечения пациентах с лёгкой формой болезни Альцгеймера |
|  | SOUVENIR-II (NTR1975) | n=259  24 недели с открытым 24-недельным продолжением | Рандомизированное двойное слепое исследование на ранее не получавших лечения пациентах с лёгкой формой болезни Альцгеймера |
|  | S-CONNECT (NTR1683) | n=527  24 недели | Рандомизированное двойное слепое исследование пациентах с болезнью Альцгеймера в форме от лёгкой до среднетяжёлой, на фоне лечения |

*Источник: Rainer M, Mucke HAM, Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie 2015*

В немецкоговорящих странах в настоящее время доступны два различающихся диететических предложения в форме следующих продуктов:

**Acutil®**

Представляет собой сочетание докозагексаеновой кислоты, эйкозопентаеновой кислоты, экстракта гинкго, фосфатидилсерина, фолиевой кислоты, витаминов Е и В12.

1-2 капсулы в день, принимается с жидкостью не разжёвывая, во время или после еды.

Акцент на общей целостности мембран клеток мозга и сердца.

**Souvenaid®**

Представляет собой медицинскую жидкую пищевую добавку с питательным комплексом для пациента, включающим уридин-5-монофосфат, фосфолипиды, холин, ненасыщенные омега-3 жирные кислоты, витамины и селен, с целью улучшить работу памяти.

Souvenaid направлен в первую очередь на подготовку исходных веществ для синтеза фосфатидов клеточных мембран в синаптических мембранах, а также на создание синапсов.

Более того, здоровее питание в огромной степени помогает профилактике болезни Альцгеймера.

Тучность в среднем возрасте повышает риск деменции, напротив, он снижается с помощью омега-3-кислот (рыба, орехи и т.п.), антиоксидантов (фрукты, овощи) и так называемой средиземноморской диеты (фрукты, овощи, рыба, минимум мяса и молочных продуктов).

Приложение

Легенда к таблицам 10,12 и 17

***Степени рекомендации***

*1 исчерпывающие доказательства (А) и хорошее соотношение рисков и преимуществ*

*2 исчерпывающие доказательства (А) и умеренное соотношение рисков и преимуществ*

*3 ограниченные положительные доказательства*

*4 доказательства из неконтролируемых исследований / описаний отдельных случаев / экспертных мнений*

*5 непоследовательные результаты*

*Не рекомендуется: отрицательный уровень доказательности (Е) или её отсутствие ( F)*

***Уровень доказательности***

*А исчерпывающие доказательства из контролируемых исследований*

*В ограниченные положительные доказательства из контролируемых исследований*

*С доказательства из неконтролируемых исследований / описаний отдельных случаев / экспертных мнений*

*С1 неконтролируемые исследования*

*С2 описания отдельных случаев*

*С3 экспертные мнения или клинический опыт*

*D непоследовательные результаты*

*E отрицательные доказательства*

*F отсутствующие доказательства*

Извлечение из библиографии

*• Bains J, Birks J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD003944*

*• Erster österreichischer Demenzbericht, 2009, Wiener Gebietskrankenkasse*

*• Höfler S, Bengough T, Winkler P, Griebler R (Hg.) (2015): Österreichischer Demenzbericht 2014. Bundesministerium für Gesundheit und Sozialministerium, Wien*

*• Jagsch C., Notfallbehandlung in der Alterspsychiatrie, Pinter G.et al (Hrsg). Geriatrische Notfallbehandlung, Springer Verlag Wien, 2013*

*• Kapusta N, 2012; Aktuelle Daten und Fakten zur Zahl der Suizide in Österreich 2011*

*• Kasper S et at., 2014; Diagnostik und Therapie kognitiver Defizite, CliniCum neuropsy 4/2014*

*• Kasper S et al., 2014; Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen. Konsensus-Statement – State oft he Art 2014. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2014*

*• Khundakar AA, Thomas AJ. Neuropathology of depression in Alzheimer's disease: current knowledge and the potential for new treatments. J Alzheimers Dis 2015;44: 27–41*

*• Porsteinsson A, JAMA 2014; 311:682-691*

*• Österreichischer Demenz Bericht 2014, Bundesministerium für Gesundheit*

*• Rainer M, Krüger-Rainer C. Nahrungsergänzungsmittel zur Prävention und Therapie der Demenz. Der Mediziner – Facharzt Neurologie/Psychiatrie 2014 – 18:22.*

*• Rainer M, Mucke HAM. Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz. Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie 2015; 16 (2), 76–81*

*• Reisberg B et al (1999): Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*

*• S3-Leitlinie “Demenz”, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervernheilkunde (DGPPN ) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); http://www.dgppn.de/fileadmin/user\_upload/\_medien/download/pdf/ kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-lf.pdf*

*• Schmidt R et al., 2010; Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft*

*• Shulman K et al., 2006: The IPA survey of brief cognitive screening instruments. International Psychogeraitrics, 18:281–294*

*• Sjögren M–L, Indicators of good drug therapy in the elderly. The National Board of Health and Welfare, 2010, 96; Holt s et al. 2011 PRISCUS-Liste; Mann E et al, 2012, Wiener klinische Wochenschrift*

*• Xu WL, et al. Neurology. 2011;76:1568–74; Devore EE, et al. Ann Neurol. 2012. 2012 Apr 26. doi: 10.1002/ana.23594 Van Praag. Nat Rev Neurosci.  
2001;1:191–8; Xu WL et al, Neurology. 2011;76:1568–74; Gunstad et al. Surg Obesity Related Diseases. 2011;7:465–72.*