

Практическое руководство по лечению пациентов с болезнью Альцгеймера и другими деменциями

Рабочей группой Американской психиатрической ассоциации (АРА, 2014) было разработано практическое руководство по лечению пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и другими деменциями. Документ создавался на основании анализа современных научных данных и накопленного с 2007 г. клинического опыта в терапии лиц, страдающих БА и другими деменциями, включая сосудистую (СД) и фронтотемпоральную (ФТД), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ) и деменцию при болезни Паркинсона (ДБП). В руководстве представлены различные терапевтические подходы в лечении пациентов с деменцией, рекомендации по коррекции когнитивных и функциональных изменений, купированию психотических и аффективных симптомов, а также рассматриваются психосоциальные интервенции, влияющие на течение заболевания и процесс лечения.

Ингибиторы холинэстеразы и мемантин в лечении когнитивных нарушений Болезнь Альцгеймера

В руководстве АРА (2007) указывается, что три ингибитора холинэстеразы (иХЭ) донепезил, ривастигмин и галантамин одобрены FDA для лечения легкой/умеренной стадии БА. Также было отмечено, что донепезил утвержден для применения при тяжелой, а мемантин – умеренной – тяжелой стадии БА. Однако следует подчеркнуть, что доказательные данные для этих медикаментов остаются ограниченными.

На сегодняшний день доступно несколько новых исследований относительно эффективности галантамина в лечении БА. В испытании Bums et al. (2009) у больных тяжелой БА (средний возраст – 84 года) в условиях домов сестринского ухода галантамин демонстрировал минимальную клиническую пользу. Так, участники случайным образом распределялись для приема препарата, дозу которого повышали до 24 мг/сут ($n = 207$), или плацебо ($n = 200$). Исследование завершили 168 и 161 пациент соответственно. У больных, принимавших галантамин, обнаруживали улучшение когнитивных функций, определявшееся с помощью батареи тестов для тяжелых нарушений, однако отсутствовала польза в отношении их способности выполнять повседневную деятельность. Также по данным Winblad et al. (2008) эффективность препарата не была выявлена у пациентов с легким когнитивным ухудшением без деменции, задействованных в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях продолжительностью 24 месяца ($n = 990$ и $n = 1058$ соответственно).

После публикации руководства 2007 г. для применения в клинической практике стали доступны донепезил по 23 мг/сут, трансдермальный пластырь с ривастигмином и форма мемантина с пролонгированным высвобождением. Согласно Farlow et al. (2010), в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании, включавшем 1371 пациента с умеренной или тяжелой стадией БА, при приеме 23 мг/сут донепезила статистически значимых различий по сравнению с дозой 10 мг/сут не наблюдалось. Больных оценивали по шкале оценки состояния пациентов на основании впечатления врача и лиц, оказывающих уход (CIBIC+). При применении донепезила в дозе 23 мг/сут большая часть пациентов прекратила лечение, а также отмечалось существенное

повышение уровня побочных реакций по сравнению с дозой 10 мг/сут. Таким образом, потенциальный когнитивный эффект более высоких доз донепезила с меньшей вероятностью ассоциировался с увеличением количества нежелательных явлений. При последующем анализе подгрупп сравнивались результаты, полученные у пациентов, которые параллельно принимали и не принимали мемантин (Doody et al., 2012). Было выявлено, что донепезил по 23 мг/сут оказывал положительное влияние на когнитивное функционирование по сравнению с меньшей дозой к 24-й неделе, при приеме мемантина подобного эффекта не наблюдалось.

Farlow et al. (2013) продемонстрировали данные 24-недельного проспективного рандомизированного двойного слепого испытания, в котором оценивали эффективность, безопасность и переносимость трансдермального пластыря с ривастигином в дозах 13,3 и 4,6 мг/сут у пациентов с тяжелой стадией БА. У 356 пациентов, распределенных для получения дозы 13,3 мг/сут, наблюдалось улучшение когнитивных функций по сравнению с 360 больными, принимавшими 4,6 мг/сут. В целом уровень прекращения лечения и побочных действий был схожим в обеих группах с незначительным повышением при приеме более высокой дозы.

По данным Cummings et al. (2012), в дополнительном рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами изучалась эффективность, переносимость и безопасность трансдермального пластыря с ривастигином у 576 пациентов, страдающих БА с когнитивными и функциональными нарушениями. Больные ранее получали открытое лечение ривастигином в форме пластыря в дозе 9,5 мг/сут в течение 24-48 недель. В итоге было выявлено отсутствие влияния на когнитивное функционирование при применении пластыря с ривастигином в дозе 13,3 мг/сут. Однако отмечалось значимое улучшение по всем пунктам шкалы оценки повседневной активности при БА (ADCS-ADL) у пациентов, находившихся на лечении препаратом по 1,3 мг/сут по сравнению с 9,5 мг/сут. Побочные реакции чаще наблюдались при использовании дозы 13,3 мг/сут, чем 9,5 мг/сут.

В руководстве APA (2007) отмечается, что прием комбинации иХЭ и мемантина с большей вероятностью снижает скорость прогрессирования симптомов, чем только иХЭ. Исследователи Howard et al. (2012) предоставили дополнительную информацию по этому вопросу. Так, было проведено испытание DOMINO, дизайн которого позволял наблюдать за выборкой из 800 пациентов в условиях коммунальных служб, однако только 295 из них были включены в анализ, поскольку остальные не придерживались предписанного режима терапии. К окончанию исследования были сформированы группы из 20-38 пациентов, страдающих БА умеренной/тяжелой степени выраженности. Больные на протяжении как минимум трех месяцев принимали донепезил. В процессе наблюдения пациенты случайным образом распределялись для продолжения приема донепезила, перехода к плацебо или плацебо и мемантина, а также продолжения применения донепезила или начала лечения мемантином. У больных, прекративших прием донепезила, было продемонстрировано ухудшение по стандартизированной краткой шкале оценки психического статуса (sMMSE) и бристольской шкале повседневной активности (BADLS) по сравнению с теми, кто продолжал прием донепезила: -1,9 балла по sMMSE, +3 балла по BADLS (различия были статистически значимыми). У пациентов, принимавших мемантин, ухудшение было менее выраженным, чем в группе плацебо: +1,2 балла по sMMSE и -1,5 балла по BADLS (показатели статистически значимые). У больных, которые продолжали прием донепезила, отсутствовала дополнительная польза от добавления мемантина.

Кроме того, в двух систематических обзорах наблюдались незначительный положительный эффект или неясная клиническая значимость добавления мемантина к иХЭ (Moaayil, Camicioli, 2012; Farrimond et al., 2012). Moaayil и Camicioli (2012) обобщили данные 13 исследований, включивших 971 пациента. Небольшая, но статистически значимая эффективность отмечалась при применении комбинированной терапии среди лиц с БА умеренной тяжести. Данные были получены с помощью шкал оценки когнитивного функционирования и нейропсихологических тестов. В итоге авторы отметили гетерогенность шкал и характеристик больных, сделав вывод, что клиническая значимость данных осталась неопределенной. Farrimond et al. (2012) изучили данные

трех рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) при участии 1317 пациентов. Было выявлено, что добавление мемантина к иХЭ оказывало незначительное положительное влияние по шкале общего клинического впечатления (CGI), но не улучшало когнитивное функционирование. Исследователи пришли к заключению, что полученные результаты не показали достоверного клинического значения дополнения терапии мемантином.

Помимо прочего, в руководстве APA (2007) упоминается о клиническом испытании, включавшем пациентов с легкой – умеренной степенью тяжести БА, в котором указывалось на умеренную эффективность мемантина (Peskind et al., 2006). Однако в руководстве также отмечено, что эти результаты не являются окончательными, и необходимо провести дополнительные испытания. По данным последних исследований, мемантин не показал эффективности у пациентов с легкой – умеренной стадией БА.

В двойном слепом испытании продолжительностью 24 недели Bakchine и Loft (2008) лица с БА легкой – умеренной степени тяжести были рандомизированы для приема 20 мг/сут мемантина (n = 318) или плацебо (n = 152). Исследование завершили 85 и 91% пациентов соответственно. По окончании лечения мемантином у больных наблюдалось количественно значимое, но клинически незначимое улучшение по сравнению с плацебо по когнитивной субшкале оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog) и шкале CIBIC+. Кроме того, в испытании Porsteinsson et al. (2008) мемантин также не продемонстрировал превосходства над плацебо. В ходе исследования 433 пациента с легкой – умеренной степенью тяжести БА были рандомизированы в группы мемантина в дозе 20 мг/сут или плацебо на протяжении 24 недель. Основной методикой оценки результата было изменение показателей по шкалам ADAS-cog и CIBIC+ по сравнению с исходными значениями. В дополнение, эффективность мемантина не была выявлена в РКИ с применением плацебо Dysken et al. (2014), в котором изучали влияние мемантина и витамина Е у 613 пациентов с легкой – умеренной стадией БА.

Таким образом, многочисленные доказательства влияния иХЭ и мемантина у пациентов с БА составляют результаты испытаний отдельных препаратов, а не их непосредственные сравнения в исследованиях. Исходя из доступных данных, использование как мемантина, так и иХЭ в лечении пациентов, страдающих БА, является оправданным.

Сосудистая деменция

В связи с отсутствием убедительных доказательств, в руководстве APA (2007) использование иХЭ у пациентов с СД не рекомендуется. Тем не менее, было отмечено, что у отдельных пациентов применение медикаментов этого класса может быть эффективным.

Следует отметить, что в новых испытаниях иХЭ у лиц с СД их эффективность не была подтверждена. Например, в двойном слепом РКИ с применением плацебо длительностью 24 недели ривастигмин не был эффективен у 710 пациентов с предположительной СД (Ballard et al., 2008). Подобным образом в многоцентровом двойном слепом клиническом испытании с параллельными группами 788 пациентов с предположительной СД были рандомизированы для приема галантамина или плацебо (Auchs et al., 2007). В результате галантамин не продемонстрировал выраженного эффекта на повседневную активность и общее функционирование.

Kavirajan и Schneider (2007) провели метаанализ РКИ сравнительной эффективности препаратов для лечения СД. Пациенты (n = 3093), соответствовавшие критериям отбора, в трех испытаниях принимали донепезил, в двух – галантамин, в двух – мемантин и одном – ривастигмин, 2090 человек составили группу плацебо. В итоге был сделан вывод, что доступные доказательства не поддерживают применение галантамина, ривастигмина, донепезила или мемантина при СД.

Dichgans et al. (2008) провели многоцентровое двойное слепое РКИ с применением плацебо и параллельными группами CADASIL продолжительностью 18 недель. Целью исследования было определить, улучшает ли донепезил когнитивные функции у пациентов с аутосомной доминантной церебральной артериопатией, субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (n = 168). Основной методикой оценки результата являлось изменение показателей по шкале

ADAS-cog для СД. Согласно полученным данным, донепезил не показал влияния на когнитивные нарушения сосудистой этиологии.

Другие деменции

В руководстве АРА (2007) утверждается, что у пациентов с легкой – умеренной стадией ДБП следует рассмотреть использование иХЭ. Однако поддерживающие доказательства по-прежнему остаются слабыми. В руководстве описано лишь одно испытание эффективности ривастигмина, на основании которого FDA одобрило его применение при легкой – умеренной степени тяжести ДБП. Впоследствии в рандомизированном двойном слепом испытании продолжительностью 24 недели для лечения ДБП изучали донепезил (Dubois et al., 2012). В процессе наблюдения за 550 пациентами, принимавшими донепезил, влияния препарата на повседневную активность не отмечено. При последующем анализе по некоторым методикам была выявлена эффективность донепезила в отношении когнитивных функций.

Согласно руководству АРА (2007), использование иХЭ может быть рассмотрено у пациентов с ДТЛ. Так, были описаны два РКИ: одно – ривастигмина и одно – донепезила. В настоящее время доступно еще одно дополнительное исследование Mori и Kosaka (2012), в котором 140 лиц с ДТЛ случайным методом распределили для приема донепезила или плацебо на протяжении 12 недель. Было выявлено, что препарат в дозах 5 и 10 мг/сут превосходил плацебо по методикам оценки когнитивных функций и поведения.

Помимо вышесказанного, в руководстве 2007 г. также указывается, что использование определенных препаратов при ФТД поддерживается небольшой доказательной базой. Так, лишь в двух небольших испытаниях и двух сериях случаев было показано, что тразодон или различные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут быть эффективными для уменьшения проблем с поведением или ажитации. В процессе наблюдения 36 пациентов с проблемами поведения при ФТД и прогрессирующей афазией получали открытое лечение галантамином на протяжении 18 недель, а позднее были распределены для приема препарата или плацебо еще на 18 недель (Kertesz et al., 2008). В итоге полученные результаты продемонстрировали, что галантамин не оказывал влияния на поведение или речь.

Подобным образом в РКИ с применением плацебо, посвященных эффективности мемантина у пациентов с ДТЛ или ДБП, препарат не улучшал когнитивных функций (Aarsland et al., 2009; Emre et al., 2010).

В ходе двух двойных слепых РКИ с применением плацебо мемантин не обнаруживал эффективности при ФТД (Boxer et al., 2013; Vercelletto et al., 2011). В исследовании Vercelletto et al. (2011) не были выявлены статистически значимые различия между группами мемантина (n = 23) и плацебо (n = 26) по шкале CIBIC+ или по вторичным методикам оценки когнитивных функций либо бремени заболевания. В испытании Boxer et al. (2013) лица с ФТД и пациенты с афазией случайным образом распределялись для лечения мемантином (n = 33 и n = 8) или плацебо (n = 31 и n = 8). Спустя 26 недель терапии статистически значимые различия между группами по методикам оценки когнитивных функций или шкале общего клинического впечатления (CGI) отсутствовали.

В двойном слепом РКИ с применением плацебо Hanney et al. (2012) было выявлено, что мемантин неэффективен у взрослых старше 60 лет с синдромом Дауна и деменцией. В процессе наблюдения 88 пациентов принимали мемантин и 85 – плацебо на протяжении 52 недель. В обеих группах не было обнаружено различий между группами по всем методикам оценки в плане снижения когнитивных функций и функционирования.

Другие виды медикаментозного лечения когнитивных нарушений

Кроме иХЭ и мемантина в руководстве АРА (2007) рассматриваются другие медикаменты, используемые для задержки прогрессирования когнитивных нарушений при деменции, в том числе статины, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), добавки с эстрогенами

и другие медикаменты, представленные на рынке, а также экспериментальные средства. После 2007 г. в многочисленных исследованиях изучался вопрос, может ли снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, главным образом с помощью антигипертензивных средств, задержать или предотвратить развитие деменции (McGuinness et al., 2009, 2010; Peters et al., 2008; Shah et al., 2009). К сожалению, были получены неопределенные результаты. Кроме того, отсутствуют новые основания для того, чтобы рекомендовать эти препараты исключительно для замедления прогрессирования или профилактики деменции.

Статины

Согласно руководству АРА (2007), использовать статины при деменции не рекомендуется. Последующие доказательства также согласуются с таким выводом. Так, в крупном РКИ эффективности правастатина не было выявлено различий между статинами и плацебо в профилактике ухудшения когнитивных функций у 5804 пациентов пожилого возраста группы риска. Катамнестическое наблюдение длилось 42 месяца (Trompet et al., 2010). Помимо этого, в двух РКИ польза статинов в лечении БА, оцениваемая с помощью ADAS-cog и шкалы общего функционирования, не была обнаружена (Feldman et al., 2010; Sano et al., 2011). В систематических обзорах Beri et al. (2009), Muangpraisan и Brayne (2010), а также метаанализе Zhou et al. (2007) по оценке влияния статинов также отмечалось, что данные по их использованию неопределенные.

Нестероидные противовоспалительные средства

В руководстве АРА (2007) также идет речь о том, что применять НПВП для лечения деменции не рекомендуется, и последующие доказательства поддерживают это. Многочисленные исследования, проведенные после 2007 г., были посвящены изучению возможности НПВП задерживать или предотвращать развитие легкой когнитивной дисфункции или деменции у лиц пожилого возраста с нормальным когнитивным функционированием (Aisen et al., 2008; Breitner et al., 2011; De Jong et al., 2008; Martin et al., 2008; Pasqualetti et al., 2009; Salpeter et al., 2006; Soininen et al., 2007; Soni et al., 2009). В целом клинически значимой эффективности НПВП не наблюдалось, а доказательства повышенной токсичности противоречивы.

Добавки с эстрогенами

Кроме того, в руководстве АРА (2007) указывалось, что заместительная гормональная терапия при деменции также не рекомендована. В небольших исследованиях были продемонстрированы противоречивые результаты лечения эстрогенами БА у женщин или замедления / предотвращения ухудшения когнитивного функционирования у пациенток пожилого возраста (Valen-Sendstad et al., 2010; Wharton et al., 2011; Tierney et al., 2009). Wharton et al. (2011) провели контролируемое плацебо двойное слепое исследование с параллельными группами по использованию трансдермального пластыря с эстрадиолом у 43 женщин с легкой – умеренной стадией БА в период менопаузы на протяжении нескольких месяцев. Уровень прекращения испытания за это время составил 49%. Полученные результаты продемонстрировали предпочтительность гормональной терапии для улучшения зрительной и семантической памяти.

Помимо этого, было проведено рандомизированное двойное слепое исследование низких доз эстрадиола и норэтистерона продолжительностью 12 месяцев у 65 женщин без аллели аполипопротеина E ε4 с предположительной БА в амбулаторных условиях. В итоге отмечалось некоторое положительное влияние гормональной терапии на настроение и познавательные функции (Valen-Sendstad et al., 2010). В ходе двойного слепого контролируемого плацебо испытания длительностью два года Tierney et al. (2009) 142 женщины были случайным образом распределены для приема низких доз эстрадиола и норэтиндрона или плацебо. На основании оценок коротко отсроченных вербальных воспоминаний по калифорнийскому тесту вербального запоминания была показана польза от приема эстрогенов. Однако эффективность препаратов отмечалась в основном у женщин, выполнявших задания лучше среднего уровня.

Результаты дополнительного МРТ-исследования, проведенного у 1403 женщин, свидетельствовали о том, что лечение конъюгированными эстрогенами ассоциировалось с меньшим уменьшением объема гиппокампа и общего объема мозга. Уменьшение было менее значительным у женщин с ухудшением когнитивных функций, которым назначались конъюгированные эстрогены. К сожалению, клиническая значимость полученных данных неясна (Espeland et al., 2009).

Учитывая отсутствие пользы по результатам методик оценки когнитивных функций и нежелательный сердечно-сосудистый и онкологический риск, рекомендация не использовать заместительную гормональную терапию остается без изменений.

Другие средства

После публикации руководства АРА (2007) изучалось применение некоторых других препаратов для лечения деменции. В настоящее время ни один из них не является адекватным средством для терапии данного заболевания, однако необходимы дальнейшие исследования.

Ранее литий рассматривали в качестве средства для редукции психопатологических проявлений при деменции, а после 2007 г. оценивали его нейропротективный потенциал. В исследованиях Foglenza et al. (2011) и Hampel et al. (2009) было изучено действие лития на биомаркеры, связанные с БА. В одном испытании 71 пациента с легкой БА распределили для приема лития или плацебо. Было отмечено отсутствие влияния лития при концентрации 0,5-0,8 ммоль/л в сыворотке крови на общее когнитивное функционирование, симптомы депрессии или биомаркеры спинномозговой жидкости на протяжении шести недель титрации дозы и последующих четырех недель приема терапевтических доз (Hampel et al., 2009). В другом сравнительно небольшом исследовании изучались малые дозы лития (концентрация в сыворотке – 0,25-0,5 ммоль/л). У лиц с легкой амнестической когнитивной дисфункцией наблюдалось снижение р-tau в цереброспинальной жидкости, а также некоторое улучшение когнитивных функций и внимания при выполнении тестов спустя год лечения. Принимая во внимание небольшой объем выборки и различную продолжительность испытаний, а также известные побочные действия и токсичность лития, в частности у пожилых пациентов, использование лития для лечения или профилактики деменции не рекомендуется. Однако необходимы дальнейшие исследования нейропротективных свойств лития.

В ходе небольшого исследования по применению атомoksetина продолжительностью шесть месяцев Mohs et al. (2009) не удалось показать его клинически значимую пользу у 92 пациентов с БА по шкале ADAS-cog, хотя были указания на возможную эффективность по вторичным методикам.

В двойном слепом пилотном исследовании трансдермального пластыря с никотином у 74 пациентов с легкой когнитивной дисфункцией наблюдалась вероятная его польза для когнитивного функционирования (Newhouse et al., 2012). Основными методиками оценки результатов были шкала устойчивости выполнения теста и CGI. Кроме того, отмечалось, что безопасность и переносимость трансдермального пластыря с никотином были отличными.

В трех крупных испытаниях третьей фазы не удалось показать пользу розиглитазона, хотя в исследовании второй фазы была показана возможная его польза при оценке эффекта от приема доз 2, 4 или 8 мг розиглитазона с длительным высвобождением (XR) по шкалам ADAS-cog и CIBIC+ (Risner et al., 2006). В другом двойном слепом контролируемом плацебо испытании третьей фазы, проведенном Gold et al. (2010), 693 пациента были рандомизированы для применения плацебо, 2 и 8 мг розиглитазона XR или 10 мг донепезила один раз в день в качестве активного сравнения. Основными методиками оценки конечных результатов были изменения показателей ADAS-cog и CIBIC+ по сравнению с исходными. Согласно полученным данным, ни одна доза розиглитазона XR не была эффективной. Harrington et al. (2011) провели два двойных слепых контролируемых плацебо исследования третьей фазы, в которых пациенты с легкой – умеренной БА случайно распределялись для приема плацебо, 2 и 8 мг розиглитазона XR один раз в день на протяжении 48 недель. В итоге отсутствовало статистически или клинически значимое влияние любой из доз

по субшкале ADAS-cog, шкале клинической оценки деменции и вторичным методикам, в том числе по ADAS-cog и ADCS-ADL (Craft et al., 2012). Продолжаются испытания с хорошо разработанным дизайном для дальнейшего изучения эффективности розиглитазона XR.

Фармакотерапия ажитации и психоза

Антипсихотические средства

В руководстве APA (2007) на основании умеренных клинических данных рекомендуется использование антипсихотических препаратов (АП) для лечения психоза у пациентов с деменцией. При ажитации препараты можно применять только после выявления того, что стало причиной ее развития, и инициирования попыток устранить провоцирующие факторы окружающей среды. Также в руководстве утверждается, что АП следует применять с осторожностью и в минимально эффективных дозах, поскольку они могут ассоциироваться с тяжелыми побочными реакциями. Кроме того, все АП второго поколения (атипические) имеют предупреждение в черной рамке о высоком риске летального исхода у пациентов пожилого возраста. В 2008 г. FDA расширило это предупреждение на все АП первого поколения.

После 2007 г. были опубликованы результаты новых РКИ по изучению АП. В некоторых из них проводилось непосредственное сравнение АП, что могло помочь с выбором определенного препарата для конкретного пациента. Ограничения исследований, в том числе истощение выборки, различия критериев отбора, методик оценки результатов, протоколов лечения и контрольных состояний, влияли на их валидность и внедрение результатов в клиническую практику.

Неопубликованные тезисы некоторых новых испытаний изучали в процессе разработки руководства APA (2007), в частности двух по арипипразолу (Mintzer et al., 2007; Streim et al., 2008). Результаты исследования эффективности кветиапина Zhong et al. (2007) также рассматривались как окончательно подготовленные для ознакомления. После публикации руководства было завершено небольшое ($n = 40$) РКИ кветиапина в средней дозе 200 мг/сут продолжительностью шесть недель (Paleacu et al., 2008). У пациентов с деменцией, принимавших кветиапин или плацебо, не было выявлено устойчивых различий в отношении поведенческих и психологических симптомов. В этом испытании, так же как и в крупном исследовании Zhong et al. (2007) и в другом небольшом двойном слепом испытании фиксированных малых доз кветиапина длительно 10 недель Ballard et al. (2005), указывается на низкую эффективность кветиапина и усиление седации при повышении дозы более 200-300 мг/сут.

В нескольких небольших РКИ, в которых сравнивали два АП с антипсихотиком и антидепрессантом (АД), не наблюдалось различий между препаратами, однако ни в одном из них не было контрольной группы плацебо. Также в некоторых из этих исследований проводилось сравнение оланзапина и галоперидола (Verhey et al., 2006), кветиапина и рисперидона (Rainer et al., 2007), рисперидона и циталопрама (Pollock et al., 2007), рисперидона и эсциталопрама (Barak et al., 2011). В двух последних был показан наиболее низкий уровень прекращения лечения по причине побочных реакций АД. Поскольку эти испытания не включали плацебо, не было получено доказательных данных, что какой-либо препарат действительно превосходил плацебо. Однако удалось обнаружить доказательства различий в эффективности и побочных действиях.

В ходе дополнительного анализа данных проекта испытаний сравнительной эффективности АП при БА (CATIE-AD) было продемонстрировано умеренное влияние оланзапина, кветиапина и рисперидона на показатели шкал оценки симптомов (Sultzer et al., 2008). Как и при основном анализе данных CATIE-AD, небольшие преимущества нивелировались побочными реакциями. Как утверждают Rosenheck et al. (2007), лечение плацебо в проекте CATIE-AD ассоциировалось с меньшими экономическими затратами на здравоохранение. Использование АП приводило к дальнейшему ухудшению когнитивного функционирования, а также повышению веса у женщин, в частности при приеме оланзапина и кветиапина, и нежелательным изменениям уровня холестерина липопротеидов высокой плотности вследствие приема оланзапина (Vigen et al., 2011; Zhong et al., 2009).

Дополнительный совокупный анализ испытаний рисперидона указывает на количественное улучшение оценок в отношении поведенческих симптомов, но не галлюцинаций или бредовых идей (Rabinowitz et al., 2007). Другой метаанализ свидетельствует о том, что польза рисперидона может быть выше у пациентов с более тяжелыми поведенческими симптомами (Katz et al., 2007). Однако также шла речь о том, что побочные действия иногда нивелируют возможную эффективность лечения АП (Katz et al., 2007; Kryzhanovskaya et al., 2006).

Таким образом, в новых испытаниях были лучшим образом определены побочные действия, но не усилены доказательства использования АП при лечении психоза и ажитации. Полученные результаты скорее продемонстрировали минимальную эффективность или ее отсутствие, а также вариации терапевтического ответа в зависимости от продолжительности исследований. Эти данные усиливают мотивацию применять нефармакологические интервенции и мероприятия средового характера в попытке редуцировать психоз и ажитацию, прежде чем приступить к назначению медикаментов.

Реакция на длительное применение и отмену АП. В продолжительном РКИ с применением плацебо DART-AD 165 пациентов с деменцией были случайным методом распределены для продолжения приема или отмены АП. В итоге было показано повышение риска смерти среди пациентов, продолжавших принимать АП, по сравнению с теми, у которых постепенно уменьшали дозу, и препарат заменялся на плацебо (Ballard et al., 2009). Кроме того, отмечалось снижение выживаемости к 12-му месяцу катамнестического наблюдения у больных, продолжавших прием АП по сравнению с группой плацебо, которое сохранялось к четвертому году. В связи с тем, что большинство пациентов лечились рисперидоном (67%) или галоперидолом (26%), полученные результаты главным образом зависели от этих двух препаратов. Также эти данные указывали на повышение риска смерти среди пациентов, продолжавших использовать АП, которое отмечалось и через 10-12 недель после начала их приема (Schneider et al., 2005).

Кроме того, в исследованиях изучались клинические изменения, связанные с отменой АП (Ballard et al., 2008). Так, результаты катамнестического наблюдения продолжительностью один год показали отсутствие различий при прекращении приема АП по методикам оценки когнитивных функций и поведения. Однако были получены доказательства, что у пациентов с выраженными поведенческими нарушениями до рандомизации могла отмечаться некоторая польза от продолжения лечения рисперидоном и галоперидолом.

В норвежском рандомизированном испытании 55 пациентов, принимавших рисперидон, оланзапин или галоперидол, были распределены для отмены медикамента (Ruths et al., 2008). К четвертой неделе катамнестического наблюдения 23 из 27 больных прекратили принимать препарат. Следует отметить отсутствие различий в показателях нейропсихологического теста между группами продолжения приема и отмены, которые, как правило, оставались стабильными или улучшались. Пациенты, демонстрировавшие ухудшение поведенческих симптомов после отмены АП, вновь получали исходный препарат, но его доза была в среднем выше.

В испытании Devanand et al. (2012) прежде чем начать терапию 180 пациентов получали открытое лечение рисперидоном на протяжении 16 недель. В последующем 110 больных с терапевтическим ответом были случайным образом распределены для продолжения или отмены приема рисперидона и назначения плацебо, тогда как другие и далее принимали рисперидон в течение 16 недель. Основной методикой оценки результатов была продолжительность времени до рецидива, которое определялось как увеличение на 5 баллов или 30% оценок психоза и ажитации по нейропсихологическому тесту. У пациентов, продолжавших прием рисперидона, симптомы психоза рецидивировали с меньшей вероятностью по сравнению с теми, у кого препарат был заменен плацебо. Уровень рецидивов составил 33% для рисперидона и 60% для плацебо среди изначально распределенных больных, а также 15 и 48% среди тех, у кого рисперидон был заменен на 16-й неделе соответственно. Как бы там ни было, большая часть пациентов с терапевтическим ответом в первые 16 недель, которые продолжили принимать рисперидон в фазе двойного слепого РКИ, имели рецидивы или прекращали исследование. Уровень отмены терапии в группе рисперидона

составил 38% на протяжении 16 недель открытой фазы и 16% – рандомизированной, а также 29% во второй группе рисперидона в течение 16 недель применения препарата и 16 недель – плацебо. В итоге только 10 из 32 пациентов, продолжавших принимать рисперидон, завершили исследование на 32-й неделе по сравнению с 10 из 40 больных, распределенных для приема плацебо на протяжении 16 недель. Необходимо отметить отсутствие отличий в частоте побочных реакций и оценках когнитивных функций или поведения между пациентами, которые в течение 16 недель принимали рисперидон или плацебо, и теми, кто был распределен для отмены препарата после приема плацебо. Следовательно, был выявлен высокий уровень прекращения испытания или рецидивов симптомов у пациентов, которые продолжали применять рисперидон, однако риск рецидивов симптомов был еще выше, когда препарат отменяли.

Таким образом, данные вышеприведенных испытаний указывают на то, что у многих пациентов с БА, использующих АП, можно постепенно снижать дозу и отменять препарат без рецидива поведенческих симптомов. Однако после отмены АП вероятно ухудшение поведенческих симптомов, и врачу необходимо принимать решение возобновлять или нет прием медикаментов. Эти исследования усилили рекомендации руководства APA (2007) о возможной отмене АП, если врач не уверен в том, что их прием приносит пользу пациенту.

Когнитивное ухудшение. В нескольких рандомизированных испытаниях четко показано, что АП могут снижать познавательное функционирование. Deberdt et al. (2008) объединили данные трех испытаний оланзапина у лиц пожилого возраста с поведенческими и психиатрическими симптомами, связанными с деменцией. В целом в группе оланзапина отмечалась тенденция ухудшения оценок по MMSE, которая была значимой в подгруппе пациентов с меньшими исходными значениями по данной шкале. В дополнительном исследовании оланзапина Kennedy et al. (2005) сообщали, что через шесть месяцев различия по ADAS-cog составили 2,6 балла и по MMSE – 1,5 балла. По данным Ballard et al. (2005), при приеме кветиапина по сравнению с плацебо на протяжении 26 недель отмечалось ухудшение показателей по CGI для оценки тяжести состояния. Об ухудшении по шкалам MMSE и ADAS-cog при приеме АП второго поколения в сравнении с плацебо сообщали Vigen et al. (2011).

Антидепрессанты

В руководстве APA (2007) отмечается, что использование АД недостаточно хорошо изучено при других симптомах помимо депрессии у пациентов с деменцией. В двойном слепом многоцентровом РКИ с применением плацебо изучали эффективность циталопрама для лечения ажитации у пациентов с вероятной БА (Porsteinsson et al., 2014). Участникам назначали психосоциальные интервенции плюс циталопрам ($n = 94$) или плацебо ($n = 92$) на протяжении девяти недель. В начале циталопрам применяли в дозе 10 мг/сут с запланированным повышением до 30 мг спустя три недели в зависимости от терапевтического ответа и переносимости. Пациенты, принимавшие циталопрам, демонстрировали значимое улучшение по сравнению с группой плацебо по субшкале ажитации шкалы нейроповеденческой оценки и CGI для оценки улучшения состояния. Помимо этого, было выявлено снижение дистресса у тех, кто оказывал уход. Как отметили авторы исследования, кардиологические побочные действия циталопрама могли ограничивать использование дозы 30 мг/сут.

Ингибиторы холинэстеразы и мемантин

Важно отметить, что фармакологических альтернатив лечению АП ажитации у больных деменцией недостаточно. После публикации руководства APA (2007) были уточнены доказательства отсутствия пользы иХЭ и мемантина для уменьшения ажитации, хотя при других клинически важных поведенческих нарушениях они могут быть эффективными.

После 2007 г. этой проблеме уделялось внимание в двух испытаниях при участии 272 пациентов с БА и клинически значимой ажитацией, у которых отсутствовал терапевтический ответ на краткосрочную программу психосоциального лечения. Больных случайным образом распределили

для приема 10 мг/сут донепезила ($n = 128$) или плацебо ($n = 131$) (Howard et al., 2007). В итоге через 12 недель между двумя группами не были продемонстрированы различия по шкалам оценки ажитации. Кроме того, побочные действия донепезила включали ажитацию и бессонницу.

В схожем испытании мемантина Fox et al. (2012) 149 пациентов с умеренной – тяжелой стадией БА и клинически значимой ажитацией были рандомизированы для приема мемантина или плацебо. Через шесть недель отмечалось улучшение когнитивных функций, но по шкалам оценки ажитации различия между двумя группами отсутствовали. Эффективность мемантина при поведенческих симптомах проверялась в ходе метаанализа исследований Maidment et al. (2008), из которых в пяти из шести сообщалось о результатах нейропсихологического теста. Пациенты с легкой – тяжелой БА без значимой ажитации или психоза получали лечение мемантином для улучшения когнитивного функционирования, но не поведенческих нарушений. Авторы выявили небольшую и сомнительную силу эффекта с различием в 1,99 балла ($p = 0,041$) оценок нейропсихологического теста для клинической пользы, которая не была значимой, особенно в шестом испытании, не включенном в метаанализ.

Бензодиазепины

После 2007 г. не были проведены новые испытания, которые бы дополнили данные, продемонстрировавшие умеренную пользу бензодиазепинов.

Антиковульсанты

Согласно руководству АРА (2007), имеется несколько доказательств умеренной пользы малых доз карбамазепина у пациентов с деменцией и ажитацией. После 2007 г. отсутствуют новые данные, касающиеся карбамазепина. Как указывается в руководстве, карбамазепин не рекомендуется для рутинного использования при ажитации у пациентов с деменцией в связи с наличием слабых доказательных данных, риска лекарственных взаимодействий и плохой переносимости при длительном применении.

Sommer et al. (2009) изучали окскарбазепин в многоцентровом контролируемом испытании продолжительностью восемь недель у 103 пациентов с БА и ажитацией или агрессией. Исследователи не выявили различий между окскарбазепином и плацебо.

В руководстве АРА (2007) также отмечено, что применять вальпроевую кислоту рутинным образом в любой из ее форм для лечения поведенческих симптомов при деменции не рекомендуется. Основанием для этого являются противоречивые результаты нескольких РКИ. После 2007 г. также изучалось применение вальпроевой кислоты для задержки развития или профилактики поведенческих симптомов. В многоцентровом испытании продолжительностью два года 313 пациентов с умеренной стадией БА, у которых ранее не отмечались ажитация или психоз, были рандомизированы для приема вальпроевой кислоты или плацебо. Межгрупповые различия в возникновении ажитации или психоза отсутствовали (Tariot et al., 2011). Также в исследовании не было выявлено ухудшения когнитивных нарушений и функционирования, однако прием вальпроевой кислоты ассоциировался с токсическими эффектами. Кроме того, 89 из 313 пациентов прошли МРТ-сканирование перед началом исследования и через 12 месяцев. Спустя год лечения дивалпроексом отмечалось большее уменьшение объема гиппокампа и общего объема мозга, чем при приеме плацебо (Fleisher et al., 2011).

Другие средства

В руководстве АРА (2007) также отмечается, что возникновение или ухудшение ажитации могут быть проявлением недолеченной или нелеченной боли при сопутствующих соматических заболеваниях. Важно, что в РКИ наблюдалось положительное влияние адекватного ведения боли на поведенческие симптомы у 352 пациентов с умеренной деменцией и значимыми поведенческими нарушениями в домах сестринского ухода в Норвегии (Husebo et al., 2011). При изучении дозы ацетаминофена 3000 мг/сут отмечались различные результаты, в том числе для поведения,

социальной включенности и эмоций, а также сообщалось о пользе для социального поведения (Chibnall et al., 2005). Напротив, в других испытаниях ацетаминофена и витамина D с хорошо разработанным дизайном не было показано их эффективности при боли (Buffum et al., 2004; Bjorkman et al., 2008). В ходе метаанализа исследований прокаина в качестве средства для лечения деменции были выявлены сильные доказательства для побочных действий и слабые – для эффективности с указанием на то, что потенциальный вред болеутоляющих средств может нивелировать их пользу (Szatmari, Bereczki 2008).

Следует отметить, что доступные доказательства для празозина, упоминавшегося в руководстве APA (2007), отсутствуют. В 2009 г. было опубликовано пилотное исследование празозина Wang et al., в котором 22 пациента с возможной/вероятной БА и ажитацией или агрессией были случайным образом распределены для приема плацебо или празозина (доза повышалась в среднем до 6 мг/сут). Хотя препарат был в некоторой степени эффективен, доступные доказательные данные являются недостаточными, чтобы поддержать его использование. На будущее запланировано проведение крупного исследования по изучению празозина.

Другие препараты, рассматривавшиеся в руководстве APA (2007) для терапии ажитации и психоза при деменции, включают тразодон, буспирон, карбонат лития, гормональные препараты и β-блокаторы. После 2007 г. новые опубликованные доказательства пользы этих средств отсутствуют.

Медикаментозное лечение депрессии

После 2007 г. было проведено несколько дополнительных испытаний АД, но доказательства эффективности их использования остаются противоречивыми. Например, благодаря обзору и метаанализу семи испытаний Nelson и Devanand (2011), включавших 330 пациентов, было выявлено отношение шансов для терапевтического ответа, составившее 2,12 (95% ДИ 0,95-4,70; $p = 0,07$). Большинство новых доказательств были получены в двух сравнительно крупных исследованиях. Одно проводилось среди 326 пациентов с БА и депрессией, в котором не удалось показать эффективности как при приеме сертралина (целевая доза – 159 мг/сут) и миртазапина (целевая доза – 45 мг/сут), так и плацебо (Banerjee et al., 2011). По данным Rosenberg et al. (2010), в другом испытании при участии 135 лиц с БА и депрессией также не удалось продемонстрировать пользу сертралина по сравнению с плацебо (целевая доза – 100 мг/сут). В обоих исследованиях побочные действия в большей степени ассоциировались с приемом препаратов, чем плацебо.

В целом доказательства эффективности фармакотерапии АД у пациентов с депрессией и деменцией являются слабыми, поскольку в большинстве испытаний из-за разнообразия симптомов, методик оценки, методов лечения, дозировок препаратов и наличия сопутствующих состояний дизайн имел недостатки, для того чтобы выявить силу эффекта АД. Однако как отмечалось в руководстве 2007 г., клинический консенсус до сих пор поддерживает необходимость проведения дальнейших испытаний АД для лечения клинически значимой депрессии и хронического депрессивного расстройства у пациентов с деменцией, поскольку с ними связан рост уровня инвалидизации, ухудшения качества жизни и смертности.

Фармакотерапия апатии

Согласно руководству APA (2007), имеется небольшое количество доказательств того, что психостимуляторы могут быть полезными для лечения тяжелой апатии у пациентов с деменцией. В дальнейшем это было подтверждено в многоцентровом двойном слепом РКИ с применением плацебо продолжительностью шесть недель, проведенное Rosenberg et al. (2013). В этом испытании 60 пациентов с БА и апатией были распределены для приема метилфенидата в дозе 20 мг/сут или плацебо. Лечение метилфенидатом ассоциировалось со значимым улучшением показателей по двум из трех методик оценки эффективности и тенденцией к более значительному улучшению общего когнитивного функционирования с минимальными побочными действиями. Напротив, модафинил не приводил к редукции апатии или улучшению повседневного функционирования

в двойном слепом РКИ с применением плацебо у 23 пациентов, которые также получали стабильные дозы иХЭ (Frakey et al., 2012).

Психосоциальные интервенции

После 2007 г. опубликовано множество высококачественных метаанализов, систематических обзоров и РКИ, которые предоставили доказательства того, что психосоциальные вмешательства улучшают и поддерживают когнитивное функционирование, адаптационное поведение и качество жизни. Данные доступных исследований не позволяют окончательно определить, являются ли одни интервенции эффективнее других, или какие из них наиболее действенны в определенных условиях оказания помощи, при конкретных нарушениях поведения, на определенной стадии заболевания или в зависимости от профиля пациента либо лиц, оказывающих уход. За исключением возможной фрустрации у пациентов, которые проходят когнитивно-поведенческую терапию, эти интервенции, скорее всего, не причиняют вреда. Таким образом, несмотря на ограниченное количество исследований, в целом их использование поддерживается при предоставлении помощи всем лицам с деменцией, как это рекомендовалось в руководстве 2007 г.

Принципы реабилитации, клинической практики и исследований также поддерживают применение психосоциальных вмешательств для оптимизации когнитивных, аффективных, поведенческих и функциональных способностей пациентов с деменцией. Эти интервенции, включающие обучение и тренинг навыков у лиц, оказывающих уход, могут проводиться на дому или в условиях лечебных учреждений и создавать фундамент для лечения пациента, страдающего БА и другими деменциями (Gitlin, 2012). Несмотря на то что на практике клиницисты и осуществляющие уход лица используют широкий спектр схожих психосоциальных интервенций, в руководстве АРА (2007) описаны следующие: поведенческие, эмоционально-ориентированные, когнитивно-ориентированные и стимулирующие. Следует отметить, что в руководстве рекомендованы поведенческие, стимулирующие и эмоционально-ориентированные подходы с умеренной достоверностью и когнитивно-ориентированные – с меньшей достоверностью. Недостатки исследований включают небольшие выборки пациентов и их истощение, различия критериев включения, методик оценки результатов, протоколов лечения и контрольных условий, а также неопределенность долговременной пользы, что создает потенциальные препятствия для внедрения в практику данных подходов.

Поведенческие интервенции

В руководстве АРА (2007) также указывается, что поведенческие вмешательства не продемонстрировали улучшения общего функционирования у пациентов с деменцией, хотя есть доказательства того, что они могут уменьшать или устранять определенные проблемы поведения или обладают некоторой эффективностью в улучшении настроения и поведения. Все же, за некоторым исключением, ограниченные доступные катамнестические данные свидетельствуют о том, что польза не распространяется за пределы периода проведения интервенций (АРА, 2007). После выхода руководства О'Сонног et al. (2009) провели два систематических обзора исследований поведенчески-ориентированных психосоциальных интервенций для уменьшения поведенческих нарушений при деменции и в отдельном анализе – для редукции таких психологических симптомов, как тревога и депрессия. Все исследования соответствовали стандартам качества. Виды лечения с умеренной или большой силой влияния на поведенческие симптомы включали: образование лиц, оказывающих уход, ароматерапию и тренинг мышечной релаксации. Среди методов лечения с умеренной силой эффекта на поведение – музыкальная и рекреационная терапия. В итоге было показано, что предложенные терапевтические мероприятия являются наиболее эффективными в определенных ограниченных по времени ситуациях, а также когда они совпадают с предпочтениями пациента.

Brodsky и Arasaratnam (2012) провели метаанализ исследований по оценке эффективности интервенций, которые проводили члены семьи, оказывающие уход, для редукции

нейропсихиатрических симптомов. В исследования были включены 3279 пар пациентов и лиц, ухаживающих за ними, у которых проверялись разнообразные вмешательства и их комбинации, в том числе тренинг навыков у лиц, оказывающих уход (например, ведение поведенческих симптомов, улучшение коммуникации), планирование деятельности, домашние модификации и усиление ухода для включения пациента в значимую деятельность. Интервенции были эффективными для редукции поведенческих и психологических симптомов с общей силой эффекта, равной 0,34 (95% ДИ 0,20-0,48; $p < 0,01$), а также для улучшения реакции лиц, оказывающих уход, на это поведение с общей силой эффекта, составлявшей 0,15 (95% ДИ 0,04-0,26; $p = 0,006$). Кроме того, заслуживает внимания РКИ программы работы по дому, показавшее положительные результаты у 60 пар пациентов и лиц, осуществляющих уход (Gitlin et al., 2008). Восемь сессий интервенций терапии занятостью были подобраны для участников в соответствии с их когнитивными и физическими способностями и мотивировали ухаживающих за ними лиц поддерживать такую деятельность. К четвертому месяцу по сообщениям родственников у пациентов при сравнении с контрольной очередью ожидания снизилась частота проблем с поведением (например, назойливость и переспрашивание), повысился уровень включения в деятельность, улучшились навыки у лиц, оказывающих уход, и их способность эффективно действовать, хотя эта польза не была устойчивой к девятому месяцу.

В исследовании, проводимом в условиях домов сестринского ухода, оценивалась эффективность обучения персонала интервенциям по уменьшению проблем с поведением (Deudon et al., 2009). Обучающий тренинг проводился в 16 домах сестринского ухода при участии 306 пациентов с диагнозом деменции. Исследование включало индивидуализированный тренинг персонала, рекомендации, а также инструкции в виде карточек «как поступать» в случае поведенческих симптомов. По сравнению с обычной помощью активная интервенция снижала оценки по шкале ажитации и раздражительности Коэн-Мансфилда и ее субшкалам для отсутствия вербального и физического агрессивного поведения к восьмой неделе после начала наблюдения. Целесообразно подчеркнуть, что данный положительный эффект поддерживался к третьему месяцу после завершения программы.

Эмоционально-ориентированные интервенции

Эмоционально-ориентированные вмешательства (например, поддерживающая психотерапия, терапия воспоминаний) проводятся с целью улучшения настроения, когнитивных функций и качества жизни. Logsdon et al. (2010) провели крупное РКИ по изучению эффективности программы групп поддержки для пациентов с возрастной деменцией и их родственников (148 пар). По сравнению с контрольной очередью ожидания у тех, кто проходил лечение, улучшились качество жизни, настроение и семейные коммуникации. В небольшом клиническом испытании групповой терапии воспоминаний также сообщалось о сопоставимых положительных результатах (Haslam et al., 2010; Wang et al., 2007). Тем не менее, в ходе метаанализа исследований одновременного присутствия (например, видеозаписи с семьей и друзьями) была показана ограниченная эффективность данного метода (Zeteler, 2008). Однако отсутствуют систематические обзоры, поддерживающие или демонстрирующие эффективность эмоционально-ориентированных интервенций.

Когнитивно-ориентированные интервенции

Когнитивно-ориентированные вмешательства включают ориентацию в пространстве и когнитивную стимуляцию, тренинг и реабилитацию. В руководстве АРА (2007) описано умеренное улучшение при использовании некоторых когнитивно-ориентированных интервенций. Однако в нем сделаны выводы относительно временной пользы, которая может не оправдывать экономических затрат или ассоциироваться с риском побочных действий, как, например, усиление фрустрации у некоторых пациентов. Новые полученные доказательства согласуются с такой рекомендацией.

Kurz et al. (2011) провели систематический обзор РКИ, в которых оценивали когнитивно-ориентированные интервенции у пациентов с легкой когнитивной дисфункцией или деменцией. Силу эффекта определяли с помощью метааналитических методов. Когнитивно-ориентированные вмешательства оказывали небольшое и неустойчивое влияние на выработанные когнитивные навыки, которые в некоторых исследованиях интерпретировались как улучшение общих когнитивных способностей. Однако убедительные доказательства клинической значимости (например, легкое улучшение определенных когнитивных функций) отмечались только в единичных исследованиях с небольшими объемами выборок. В одном РКИ в условиях коммунальных служб Clare et al. (2010) сравнивали эффективность когнитивной реабилитации с релаксационной терапией или отсутствием лечения у 69 пожилых пациентов с БА. Восемь еженедельных сессий когнитивной реабилитации состояли из персонализированных интервенций по достижению целей с использованием вспомогательных стратегий и техник усвоения новой информации, практики поддержания и концентрации внимания, а также техник по управлению стрессом. В итоге когнитивная реабилитация вела к улучшению достижения целей и удовлетворенности, тогда как контрольное лечение не было эффективным. В РКИ в условиях домов сестринского ухода Graessel et al. (2011) изучали эффект групповых интервенций, включавших двигательную стимуляцию, практику повседневной деятельности и стимуляцию когнитивных функций. К 12-му месяцу по сравнению с обычным лечением у 98 пациентов когнитивные и функциональные способности оставались стабильными, тогда как в контрольной группе они ухудшались. Обзор литературы и метаанализ стимулирующей когнитивной терапии у пациентов с легкой – умеренной деменцией выявили лишь тенденцию к замедлению ухудшения когнитивного функционирования (Yuill, Hollis, 2011).

Стимулирующие интервенции

Стимулирующие интервенции (например, физическая активность, музыкальная терапия и мультисенсорная стимуляция) создают возможности для социализации, улучшения когнитивного функционирования, а также уменьшения нарушений поведения, тревоги и апатии. Метаанализ исследований, выявленных в коокрановской базе данных, предоставил недостаточные доказательства эффективности подобных вмешательств для улучшения когнитивных функций, поведения и депрессии (Forbes et al., 2008). По данным Potter et al. (2011), с помощью систематического обзора и метаанализа было выявлено, что физическая активность улучшала физическое функционирование (прогулки, «надо вставать и идти»), однако наблюдалось неопределенное влияние на настроение и качество жизни. По результатам некоторых клинических испытаний сообщается о положительном влиянии музыкальной терапии, к примеру на уменьшение ажитации, но небольшие выборки, неопределенность в протоколах и другие недостатки применяемых методик не позволяют дать уверенные рекомендации (Cooke et al., 2010; Raglio et al., 2008; Sung et al., 2006). С другой стороны отсутствие побочных действий поддерживает использование данного вида терапии. Кроме того, как отмечалось в руководстве АРА (2007), мультисенсорная стимуляция, в том числе комнаты снузелена продемонстрировали противоречивые результаты и недостаточно новых доказательств, для того чтобы сделать заключение об их эффективности (Klages et al., 2011; Milev et al., 2008).

Психосоциальные аспекты в паллиативной помощи

Доказательства умеренной силы поддерживают использование интервенций, улучшающих различные аспекты паллиативной помощи (Lorenz et al., 2008; Sampson et al., 2011). Согласно руководству АРА (2007), следует рассматривать направление для оказания паллиативной помощи у пациентов на конечных стадиях деменции. Ведение случая и координация предоставления помощи продемонстрировали обнадеживающие, но не окончательно определенные результаты (Callahan et al., 2006; Duru et al., 2009; Lam et al., 2010; Pimouguet et al., 2010; Spijker et al., 2010). Помимо этого, интеграционные программы в домах сестринского ухода показали

положительное влияние на поведение (Bakker et al., 2011). Также оказалось полезным новое руководство для медицинских сестер по ведению депрессии (Verkaik et al., 2011). По данным Candy et al. (2009) и Hanson et al. (2011), высококалорийное питание помогает поддерживать вес у пациентов с прогрессирующей деменцией, однако отсутствует польза от кормления через зонд. В целом представленные данные поддерживают использование интервенций по улучшению координации оказания помощи на всех стадиях заболевания и интегрируют фундаментальную сестринскую перспективу, в частности на поздней стадии деменции.

Альтернативное лечение

За последнее десятилетие возрос интерес к диетическим и пищевым добавкам, а также альтернативным медикаментам для лечения БА и других деменций. Однако дизайн многих проведенных исследований не был строгим и часто не подразумевал использование некоторых основных методик оценки результатов (когнитивных функций и поведения), наличие рандомизации или сравнение с группой плацебо. Более того, имеется недостаточно новых доказательств, для того чтобы изменить утверждение о том, что альтернативные средства лечения, как правило, не могут быть рекомендованы по причине не до конца определенных эффективности и безопасности (APA, 2007).

Есть данные проведенных когортных исследований и серии случаев, в которых оценивали средиземноморскую диету, повышенное содержание в еде гомоцистеина, увеличение потребления в пищу рыбы или жирных кислот и фолиевой кислоты, что ассоциируется с меньшим риском развития деменции. Тем не менее, проспективные испытания с адекватным дизайном, которые бы показали пользу этой диеты у пациентов с БА или другими деменциями, отсутствуют (Aisen et al., 2008; Kwok et al., 2011). По данным Dangour et al. (2010), имеется недостаточно доказательств, чтобы сделать определенный вывод о том, что витамины группы В и жирные кислоты связаны с развитием ухудшения когнитивных функций или деменции. В других обзорах, посвященных витаминам группы В и антиоксидантам (Jia et al., 2008), добавлению гомоцистеина и витаминов группы В (Balk et al., 2007; Ford, Almeida, 2012), а также полиненасыщенным жирным кислотам омега-3 (Issa et al., 2006), были сделаны схожие выводы. Метаанализ испытаний жирных кислот омега-3 также не выявил их влияния на когнитивное функционирование (Mazegeeuw et al., 2012).

В руководстве APA (2007) не рекомендуется использовать витамин Е для лечения когнитивных симптомов деменции, поскольку существует беспокойство относительно его безопасности, а доказательства эффективности ограничены. Тем не менее, в руководстве также отмечено, что некоторые врачи и пациенты могут прибегать к использованию витамина Е после рассмотрения потенциальной пользы и рисков. Совсем недавно возможная польза витамина Е была выявлена в двойном слепом РКИ с применением плацебо. Исследование проводилось в 14 медицинских центрах для ветеранов и включало 613 пациентов с легкой – умеренной стадией БА (Dysken et al., 2014). Участники принимали 2000 МЕ/сут α -токоферола ($n = 152$), 20 мг/сут мемантина ($n = 155$), их комбинацию ($n = 154$) или плацебо ($n = 152$). Из анализа были исключены данные 52 человек, поскольку они не завершили период катамнестического наблюдения. Среди пациентов с легкой – умеренной степенью тяжести БА прием МЕ/сут α -токоферола по сравнению с плацебо ассоциировался с замедлением ухудшения функционирования в среднем на 6,2 месяца за время катамнестического наблюдения средней продолжительностью 2,27 года. Также уменьшалось бремя для лиц, оказывавших уход, однако различия для других исходов не были значимыми. Кроме того, отсутствовали межгрупповые отличия для любых результатов при приеме мемантина или мемантина плюс α -токоферол. Анализ всех причин смертности и безопасности показал различия только для таких серьезных побочных реакций, как развитие инфекций и инвазий, которые чаще отмечались при использовании мемантина (31, $n = 23$) и комбинаций (44, $n = 31$) по сравнению с плацебо (13, $n = 11$). Пациенты, принимавшие варфарин, исключались из исследования.

После публикации руководства APA 2007 г. проводилось обширное изучение гинкго билоба, которое ассоциировалось как с позитивными (Ihl et al., 2010; Naryeyenko, Borzenko 2007), так и с негативными (McCarney et al., 2008) результатами. С помощью двух коокрановских обзоров было выявлено, что доказательства для применения гинкго билоба у пациентов с когнитивным ухудшением или деменцией противоречивы и ненадежны (Birks, Grimley Evans, 2007, 2009). Исследования эффективности гинкго билоба для профилактики развития когнитивного ухудшения или деменции также показали отсутствие пользы (DeKosky et al., 2008; Snitz et al., 2009; Vellas et al., 2012). Помимо этого, в небольшом РКИ влияния шафрана Akhondzadeh et al. (2010) была продемонстрирована его польза по шкале ADAS-cog. В одном РКИ эффекта фосфатидилсерина, получаемого из соевых бобов, были получены некоторые предварительные доказательства улучшения памяти у пациентов пожилого возраста с ухудшением когнитивного функционирования, однако необходимо проведение дальнейших исследований (Kato-Kataoka et al., 2010).

В испытаниях использования мелатонина при когнитивных и некогнитивных симптомах были представлены недостаточные доказательства его клинической эффективности и безопасности (De Jonghe et al., 2010; Jansen et al., 2006). Так, указывалось, что витамин D₃, медь, докозагексаеновая кислота и гуперцин А не улучшают когнитивное функционирование (Stein et al., 2011; Kessler et al., 2008; Quinn et al., 2010; Rafii et al., 2011; Xu et al., 2012). Обзоры по применению селена и женьшеня также не выявили доказательств их эффективности (Loef et al., 2011; Lee et al., 2009).

Исследования различных продуктов питания для улучшения когнитивных функций, в том числе экстракта гриба ежевика гребенчатого и иган-сана, не показали их пользы для когнитивного функционирования (Mori et al., 2009; Iwasaki et al., 2005; Mizukami et al., 2009; Okahara et al., 2010). Следует отметить, что побочные эффекты в этих испытаниях отсутствовали.

Систематические обзоры доступной литературы, опубликованные после 2007 г., не выявили устойчивого положительного влияния шиаци, акупрессуры и рефлексотерапии несмотря на несколько обнадеживающих небольших исследований (Lee et al., 2009; Robinson et al., 2011; Burns et al., 2011; Ernst, 2009; Ernst et al., 2011; Hodgson, Andersen, 2008; Lin et al., 2007). В дополнение, в ходе очень небольших испытаний отмечалась эффективность транскраниальной магнитной стимуляции, краниальной или периферической электростимуляции (Ahmed et al., 2012; Cotelli et al., 2011; Freitas et al., 2011; Scherder et al., 2007; Rose et al., 2009). Однако пилотное исследование мультимодального вмешательства Burgener et al. (2008), состоявшего из упражнений тайдзы, когнитивно-поведенческой терапии и группы поддержки, продемонстрировало обнадеживающие результаты у пациентов с легкой деменцией. Кроме того, в небольшом исследовании терапевтических прикосновений было отмечено положительное их влияние при беспокойстве, но не агрессии, у пациентов с деменцией, находившихся в домах сестринского ухода (Hawranik et al., 2008; Woods et al., 2009).

Таким образом, доказательства, поддерживающие большинство из этих средств для проведения альтернативных стратегий, недостаточны, чтобы рекомендовать их рутинное использование. Следовательно, в будущем необходимо провести дополнительные испытания, которые, вероятно, изменят эту ситуацию.

Подготовил Станислав Костюченко

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.psychiatry.org