

УДК 616.892:616.8-07-085.2/3

DOI: 10.22141/2224-0713.8.94.2017.120700

Копчак О.О.

ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ», м. Київ, Україна

Поведінкові розлади у пацієнтів з деменцією: клініка, діагностика та лікування

Резюме. В огляді літератури представлені сучасні дані щодо нейропсихіатричних (некогнітивних) симптомів при різних видах деменції, які є досить гетерогенними та в більшості випадків непередбачуваними, уражають емоційну сферу, сприйняття та рухову функцію пацієнтів. Наведено типові розлади поведінки, асоційовані з певними типами деменції. Зазначено, що для хворих з усіма типами та різними ступенями тяжкості деменції із супутніми некогнітивними симптомами рекомендовано поєднувати нефармакологічні втручання з фармакотерапією. Описані терапевтичні можливості різних груп препаратів: інгібіторів ацетилхолінестерази, антагоністів NMDA-рецепторів, антиконвульсантів, антидепресантів. Відповідно до сучасних настанов, рекомендовано уникати або у разі необхідності мінімізувати призначення атипичних антипсихотиків. З позиції доказової медицини, ґрунтуючись на даних численних клінічних досліджень, показана ефективність антидепресанту з мультимодальними властивостями тразодону у лікуванні некогнітивних проявів деменції (дратівливості, ажитації, тривоги, депресивних розладів, порушення сну та харчової поведінки).

Ключові слова: нейропсихіатричні симптоми; деменція; лікування; огляд

Зниження когнітивних функцій входить до числа найбільш поширених і соціально значущих розладів нервової системи й є прогностично несприятливим чинником у осіб літнього віку, тоді як високий рівень мнестично-інтелектуальних функцій є позитивною прогностичною ознакою відносно тривалості життя. Зміни в нервовій системі при старінні значною мірою стосуються структур, які регулюють настрій, інтелектуальні процеси, саме тому при обстеженні пацієнтів похилого віку значну увагу слід приділяти оцінці когнітивного статусу. Про зниження когнітивних функцій можна говорити в тих випадках, коли якість захворювання або вікові зміни призводять до виникнення когнітивного дефіциту у порівнянні з преморбідним рівнем. Отже, когнітивні порушення — це зниження однієї або декількох із таких когнітивних функцій: пам'яті, праксису, гнозису, мови або виконавчих функцій у порівнянні з індивідуальною нормою. Вираженість когнітивних розладів може варіювати від легких, які бувають пов'язані із закономірними процесами старіння нерво-

вої тканини і розглядаються як вікова норма, до найбільш тяжкої форми когнітивних порушень, зокрема деменції.

Згідно з МКХ-10, деменція — це зниження пам'яті та інших пізнавальних функцій із втратою, в тому або іншому ступені, раніше засвоєних знань, практичних навичок і з труднощами або неможливістю придбання нових, що призводить до погіршення якості індивідуального повсякденного життя. Діагноз слабоумства не встановлюється, якщо у пацієнта є порушення свідомості: делірій, сонливість, ступор, кома або коли інші клінічні стани перешкоджають адекватній оцінці психічного статусу пацієнта.

До чинників, що сприяють розвитку деменції, належать: генетична схильність, черепно-мозкові травми, несприятливі фактори навколишнього середовища, зміна біохімічних процесів в організмі [1]. Відповідно до сучасних даних літератури, для людей середнього та похилого віку факторами ризику деменції є судинна патологія та такі керовані фактори, як куріння, надмірне

споживання алкоголю, ожиріння, гіподинамія, стреси, депресія, а також цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія [48].

Сьогодні лідируюча роль у виникненні деменції належить хворобі Альцгеймера (ХА), яка в 70 % випадків є причиною вікових деменцій. Судинні ураження головного мозку є другою за частотою реєстрації причиною деменції після ХА у людей літнього та старечого віку. До інших типів деменції належать: фронтотемпоральна деменція, деменція з тільцями Леві, деменція при хворобі Паркінсона, деменція при хворобі Крейцфельда — Якоба, при хворобі Гентінгтона, змішана тощо [10, 23, 39].

Когнітивні порушення при деменції досить часто супроводжуються поведінковими та психічними розладами (ППР). Поряд з когнітивним дефіцитом ППР є важливою клінічною мішенню, що потребує адекватного терапевтичного втручання для лікарів. Нейропсихіатричні симптоми у хворих із деменцією є досить гетерогенними та в більшості випадків непередбачуваними, вражаючи емоційну сферу, сприйняття та рухову функцію. До ППР при деменції належать: психози, ажитація, агресія, апатія, депресія, тривога, розгальмованість, рухові розлади, розлади сну, порушення харчової поведінки, марення, галюцинації [22]. Корекція ППР є досить складним завданням як для членів родини пацієнтів, так і для медиків. Крім того, наявність коморбідних нейропсихіатричних симптомів асоційована з погіршенням когнітивних функцій і наростанням функціональної інвалідації таких пацієнтів [32].

Марення — це хибні переконання на підставі неправильного висновку про зовнішню реальність, яка зберігається, незважаючи на докази, що все навпаки, і ці переконання зазвичай не приймаються іншими членами родини. Марення включають підозрілість, відмову, помилкове визначення [18]. Зазвичай, пацієнти приходять до себе додому, ховають або викрадають якісь предмети, не визнають будинок, в якому живуть за власний, вважають свого чоловіка/дружину самозванцями, впевнені, що інші люди діють щодо них зі зловісними намірами [22].

Галюцинації — це хибні сприйняття за відсутності зовнішніх стимулів. Зорові галюцинації зустрічаються найчастіше у хворих із деменцією з тільцями Леві [17]. Вони часто повторюються, мають чіткі обриси, хворим ввижаються тварини або люди, яких пацієнти описують дуже детально [31]. Наявність галюцинацій, зазвичай, асоціюється з вираженішими когнітивними порушеннями [7, 45, 47]. За умови ХА та деменції з тільцями Леві появу галюцинацій пов'язують з холінергічним дефіцитом [41], саме тому раціональне терапевтичне застосування антихолінергічних препаратів сприятиме усуненню цих проявів.

Депресивні розлади (ДР) у хворих досить часто маскуються проявами деменції, пацієнт рідко може виразити типові патологічні відчуття смутку, безнадійності та втрати самооцінки. Афективна лабільність характеризується швидкими емоційними змінами про-

тягом декількох секунд або хвилин [22]. Ціла низка доказів свідчить на користь спільних патофізіологічних механізмів розвитку депресії та деменції. Також є припущення, що наявність хронічної депресії може посилювати нейродегенеративні зміни при ХА внаслідок нейротоксичного впливу підвищеного рівня кортизолу в гіпокампі [24]. Порушення функції серотонінергічної системи пов'язане з розвитком депресивних симптомів при ХА, оскільки зниження концентрації серотоніну відбувається в декількох ділянках головного мозку (ГМ) зі значним зниженням концентрації 5-НТ1- та 5-НТ2-рецепторів по поверхні кори ГМ [11]. Втрата норадренергічних клітин внаслідок дегенерації блакитної плями частіше спостерігається у пацієнтів з деменцією при наявності ДР порівняно з хворими без ДР [25]. Зміни рівня гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у плазмі, що спостерігались на кінцевих стадіях ХА, також були пов'язані з депресією, апатією та агресивною поведінкою [26].

Апатія визначається як розлад мотивації з додатковими втратами або зменшенням цілеспрямованої поведінки, пізнавальної діяльності та емоцій. Апатія може бути помилково діагностована як депресія, тому що обидва симптоми можуть проявлятися як втрата інтересів, уповільнення та відсутність енергії [33].

Блукання — це частий розлад у поведінці пацієнтів з деменцією і один з найвиснажливіших для тих, хто піклується ними. Блукання нагадує безцільне ходіння, що часто супроводжується закономірностями, такими як крокування або випадкове переміщення. Блукання пов'язано з негативними наслідками, такими як підвищена захворюваність та смертність [46]. Пік частоти блукання в будинку для престарілих відбувається між 5-ю та 7-ю годиною вечора. Основа блукання мультифакторіальна, включає біохімічні (прийом ліків), психосоціальні та зовнішні чинники, що діють на пацієнта. Хворі також можуть проявляти таку форму поведінки для вирішення своїх фізіологічних потреб, наприклад: втамувати спрагу, голод, потребу відвідати туалет. Відповідно до даних К.Н. Lee і співавт. [28], негативний емоційний фон і кращі показники когнітивного статусу (вищий бал за MMSE) негативно корелювали з блуканням після контролю інших предикторів. Щодо корегування цим проявом, необхідно перш за все оцінити ризик розвитку симптому. Виявивши, що саме провокує таку поведінку, надалі це можна буде врахувати та використати для управління ситуацією, уникнення такої поведінки. Розробка програм ходьби для фізично активних людей з тяжкою деменцією зменшує міжособистісне напруження у відділенні деменції в будинку для престарілих. Також для контролю такого виду поведінки, як блукання, можна використовувати ряд підходів. Зокрема, можливо змінити замки, що вимагають ключ для відкривання дверей. Можна також приховати двері від очей пацієнта за допомогою фіранки або ширми. Необхідно прибрати речі першої необхідності, такі як верхній одяг, сумка або окуляри. Деякі люди не будуть виходити без цих речей. Якщо є можливість, необхідно встановити сис-

теми домашньої безпеки або системи, призначені для того, щоб здійснювати відеомоніторинг за людиною з деменцією. Зараз доступні цифрові пристрої, які можна носити як годинник, що використовують систему глобального позиціонування (GPS) або інші технології, щоб відстежувати місцезнаходження людини або знайти її, якщо вона загубилася [2].

Ажитация визначається як неадекватна словесна, вокальна або рухова діяльність у пацієнта з деменцією. Агресивність або девіантна поведінка частіше спостерігається у чоловіків з деменцією, ніж у жінок, у яких частіше виявляються депресивні/тривожні розлади [30].

Розлади сну у пацієнтів з деменцією включають підвищену сонливість, безсоння, фрагментарний сон, швидкі рухи очей під час сну. Досить часто пацієнти з деменцією демонструють денну сонливість та неспання в нічний час, що погіршує якість їхнього сну [22]. Свій негативний вклад у проблему порушення сну у хворих із деменцією вносять такі чинники, як біль, нічні сечовипускання, застосування діуретиків, кави, бронхолітиків. Зміни апетиту зазвичай стосуються переїдання, надання переваг певним видам їжі. Більшість пацієнтів з деменцією втрачають вагу через підвищення метаболізму та наявність запальних процесів у комплексі з гормональними розладами [3].

Незважаючи на те, що всі ці симптоми зустрічаються при деменції, незалежно від її причини, деякі типи деменції асоційовані з певними розладами поведінки [22].

На ранніх стадіях ХА описані пасивність, аспонтанність, зниження ініціативності, які досить часто інтерпретуються як депресія. Поведінкові розлади з'являються у таких пацієнтів із наростанням тяжкості деменції. Останні проявляються агресивністю, блуканням та одним із симптомів синдрому Клювера — Бюсі, що виникає при двобічному ураженні медіальних структур скроневого часток (мигдалеподібних тіл) і характеризується пригніченням емоційних реакцій, гіперсексуальністю, нав'язливим прагненням торкнутися одного з предметів, що під руками, та покласти його в рот (гіпероралізм), порушенням харчової поведінки, що проявляється неконтрольованим підвищенням апетиту, порушенням здатності розпізнавати предмети (зорова агнозія) [42]. Психози при ХА часто асоційовані з психіатричними та поведінковими розладами, з яких найчастішими та найбільш клопітними є збудження та агресія [14], за появу яких також відповідає ураження гіпокампу [43]. Апатія часто супроводжує всі стадії деменції при ХА, в той час як марення та галюцинації, агресивна поведінка виникають епізодично та частіше зустрічаються при помірній і тяжкій стадії захворювання.

При деменції з тільцями Леві пацієнти частіше, ніж при ХА, страждають від зорових галюцинацій, які мають досить складний характер, більш мінливі. Слухові галюцинації, марення переслідування також присутні. Ці прояви флюктуують протягом доби і є більш вираженими вночі. Депресія також досить часто спостерігається у таких пацієнтів [20]. Відповідно до даних деяких

авторів, у пацієнтів із деменцією з тільцями Леві найчастіше виявлялися тривога (67,4 %), депресія (61,9 %), апатія (57,6 %), збудження та порушення сну (55,4 %). У половини хворих бувають психози. Ці прояви нарастають зі зростанням тяжкості хвороби і є ключовими рисами захворювання [5].

Пацієнти з фронтотемпоральною деменцією часто мають поведінкові розлади, що включають розгальмованість, блукання, соціальну неадекватність, апатію. Зміни апетиту з надаванням переваг солодощам досить часто притаманні пацієнтам з фронтотемпоральною деменцією [20].

Оскільки здатність до судження і значний ступінь розуміння іноді зберігаються протягом тривалого часу при судинній деменції (СД), пацієнт часто реагує на усвідомлення дефіциту крайнім ступенем вираженості тривоги та депресії. Лабільність та експлозивність емоцій, епізоди галасливого плачу або сміху можуть виникнути при незначній провокації, часто без супутніх суб'єктивних страждань або емоційного піднесення [20].

Притаманними рисами деменції при хворобі Піка є зміни характеру пацієнта та соціальної поведінки без порушення пам'яті та інтелекту: немотивована ейфорія чи апатія, відсутність стриманості та розлади сексуальної поведінки, марення та галюцинації відносно рідкісні. Гіпероралізм, переїдання, тенденції до дотику та захоплення об'єктів у межах поля зору виявляються на ранніх стадіях на відміну від ХА, при якій вони з'являються пізно [21].

Емоційні розлади є ранньою ознакою деменції при хворобі Гентінгтона. ППР значно передують початку проявів хореїчних гіперкінезів і появи інтелектуального зниження. Параноїдальні розлади можуть бути раннім проявом, відбуваються такі зміни особистості, як сварливість, загальмованість, апатичність, недбайливість. Іноді з'являються прояви шизофренії або параноїдальної хвороби, що можуть бути наявними протягом багатьох років, перш ніж хвороба Гентінгтона стане чітко очевидною. Марення переслідувань, релігійності та величності є характерними. Депресія, іноді рекурентні депресивні психози і тривога можуть спостерігатися від самого початку захворювання [21].

Продромальна стадія деменції при хворобі Крейцфельдта — Якоба характеризується неврастенічними розладами. Втома, тривожність, порушення сну, депресія, уповільнення розумових реакцій, слухові галюцинації та марення є звичними скаргами. Напади неконтрольованого сміху та плачу можуть спостерігатися при ураженні стовбура головного мозку [20, 21].

При алкогольній деменції спостерігаються виражені розлади, що стосуються соціальної дезорганізації та руйнування ядра особистості [21].

Незважаючи на те, що існують значні докази переваг ранньої діагностики, лікування та соціальної підтримки, рівень вчасної діагностики та лікування пацієнтів з деменцією в Європі значно відрізняється [44]. Лікарі сімейної практики відіграють важливу роль у виявленні, діагностиці та лікуванні хворих на деменцію.

У багатьох місцях створено багатопрофільні групи для забезпечення складних потреб пацієнтів та опікунів протягом усього перебігу захворювання. Невропатолог та інші лікарі-спеціалісти відіграють важливу роль у цьому процесі. Діагноз деменції слід встановлювати тільки після всебічної оцінки, що включає: анамнез (суб'єктивний, об'єктивний, сімейний, соціальний); неврологічний статус; психіатричний статус (виявлення психічних і поведінкових порушень); соматичний статус. Використовуються психодіагностичні методики, спрямовані на дослідження функцій пам'яті, уваги, мислення, праксису, гнозису, мовлення, читання, письма, довільної регуляції психічної діяльності тощо: «запам'ятовування 10 слів», «таблиці Шульце», методики дослідження мислення, коротка шкала оцінки психічного стану (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCa). У практиці обов'язково застосовуються клінічні рейтингові шкали: нейропсихіатричний опитувальник Neuropsychiatric Inventory (NPI), поведінковий опитувальник (Behave-AD), шкала оцінки хвороби Альцгеймера — когнітивні та некогнітивні секції (ADAS-Cog, ADAS-Non Cog), шкала оцінки депресії при деменції (Cornell Scale Depression in Dementia), геріатрична шкала депресії (GDS). Застосування комплексу психодіагностичних методик і клінічних шкал у сукупності з клінічними даними дозволить оцінити тяжкість деменції та її клінічний тип. Для детальної оцінки нейропсихіатричних симптомів особливо важливою є інформація від членів родини або піклувальників щодо характеристик ППР. У наш час одним з найбільш широко використовуваних інструментів для оцінки психічних поведінкових розладів є нейропсихіатричний опитувальник NPI [8], який складається з напівструктурованого інтерв'ю, що базується на інформації особи, яка наглядає за хворим, і дає можливість ретроспективного оцінювання 12 симптомів: марення, галюцинації, ажитація, депресія, тривога, апатія, дратівливість, ейфорія, розгальмованість, порушення поведінки в нічний час, порушення харчової поведінки. Лабораторні обстеження включають: загальний аналіз крові, рівень електролітів, параметри, що оцінюють функцію нирок, печінки, щитоподібної залози, цукор крові, рівень вітаміну B₁₂/фолієвої кислоти. Необхідно провести інструментальне дослідження, що включатиме комп'ютерну томографію (КТ), краще магнітно-резонансну томографію (МРТ): дослідження стану кори мозку, наявності атрофії. До необов'язкових діагностичних тестів належать: електроенцефалографія (ЕЕГ), когнітивні викликані потенціали; однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), позитронна емісійна томографія (ПЕТ); генетичне обстеження — аполіпопротеїн Е, аутосомно-домінантні мутації, CADASIL-синдром (синдром церебральної аутосомно-домінантної артеріопатії з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією), хвороба Гентінгтона; аналіз біологічних рідин (τ-протеїн, фосфо-τ-протеїн, пептид амілоїд β-42, 14-3-3 протеїн); серологічні тести (обстеження на сифіліс, вірус імунодефіциту людини),

паратгормон, антинейрональні антитіла, тиреоїдні антитіла (антитіла до тиреоглобуліну/мікросомальні тиреоїдні антитіла) [2].

Для хворих з усіма типами та різними ступенями тяжкості деменції із супутніми некогнітивними симптомами важливо підбирати втручання згідно з перевагами, навичками і можливостями пацієнта. Беручи до уваги те, що пацієнти можуть реагувати на один варіант лікування краще, ніж на інший, необхідно контролювати відповідь на кожен варіант і відповідно адаптувати план з надання допомоги. Нефармакологічні підходи до лікування включають в себе: психотерапію (когнітивно-біхевіоральну, ремінісцентну, міжособистісну та раціональну) та/або інші методи (ароматерапію, мультисенсорну стимуляцію, терапевтичне застосування музики та/або танців, анімалотерапію, масаж). Зазвичай нефармакологічні втручання поєднують з фармакотерапією [2, 22].

Відповідно до даних літератури, виявлено помірний вплив донепезилу, галантаміну, ривастигміну на широкий спектр нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів із ХА [36]. Розпочати прийом антихолінестеразних препаратів слід перед застосуванням психотропних препаратів у хворих із ППР, оскільки саме антихолінестеразні препарати здатні зменшувати поведінкові розлади, а також можуть сприяти уповільненню когнітивного та функціонального зниження [13]. До поведінкових симптомів, які піддаються корекції під впливом антихолінестеразних препаратів, належать апатія, депресія та аберантна рухова поведінка [9]. Згідно з даними метааналізу проведених досліджень, встановлено вірогідне покращення поведінкових і когнітивних розладів у хворих із деменцією на тлі тривалого (протягом 6 місяців) застосування інгібіторів холінестерази порівняно з плацебо [19]. Мемантин — антагоніст NMDA-рецепторів, крім позитивного впливу на когнітивні функції, також може зменшувати прояви поведінкових розладів у пацієнтів з деменцією. Зокрема, використання мемантину зменшує прояви ажитації та дратівливості [4]. Комбінована терапія (інгібітори ацетилхолінестерази та мемантин) може мати переваги у пацієнтів з численними ППР [9].

Щодо застосування антипсихотичних препаратів, виявлено незначні позитивні ефекти від застосування арипіпразолу, оланзапіну та рисперидону у лікуванні ППР у хворих із деменцією, однак обмежують застосування цих препаратів виражені побічні ефекти, що включають раптову смерть, інсульт, екстрапірамідні розлади та порушення сечовипускання. Серед атипичних антипсихотичних препаратів більш ефективними щодо корекції психічних розладів були рисперидон та оланзапін порівняно з кветіапіном або плацебо, але кветіапін і плацебо мали кращу переносимість [19]. Зважаючи на значну кількість та вираженість побічних ефектів, антипсихотики можуть бути використані лише у випадку вираженого дистресу для купірування агресії та збудження у пацієнтів з деменцією після проведення аналізу ризику та користі у мінімальних дозах і на короткий проміжок часу [4, 12].

Отже, використання психотропних препаратів, таких як нейролептики та бензодіазепіни, необхідно розпочинати в найнижчих ефективних дозах на дуже короткий період часу до досягнення ремісії щодо цільових поведінкових симптомів [15]. Допускається лише коротке використання бензодіазепінів для лікування гострих проявів ажитації та тривоги у пацієнтів з деменцією [4].

Препарати вальпроєвої кислоти виявилися не більш ефективними, ніж плацебо, для лікування ажитації та поведінкових розладів у хворих із деменцією, однак рівень побічних ефектів, таких як падіння, надмірна седація, порушення ходи, тремор, м'язова слабкість, тромбоцитопенія, розлади шлунко-кишкового тракту, інфекції сечових шляхів, був вірогідно вищим на тлі прийому вальпроатів у порівнянні з плацебо [34]. Немає вірогідних даних літератури щодо ефективності карбамазепіну для лікування агресії, ажитації та інших поведінкових розладів у пацієнтів з деменцією. Побічні ефекти при застосуванні карбамазепіну зустрічаються вірогідно частіше порівняно з плацебо і включають гіпонатріємію, лейкопенію, тромбоцитопенію, еозинфілію, шлунково-кишкові порушення, затримку рідини, шкірні алергічні реакції [34]. Отже, протиепілептичні препарати не рекомендовані до застосування у лікуванні ППР.

Відповідно до даних літератури, досить незначна доказова база для лікування ППР у хворих із судинною деменцією. Застосування інгібіторів ацетилхолінестерази та мемантину для лікування суто судинної деменції не рекомендоване. Використання препаратів, що підвищують ризик цереброваскулярних ускладнень, таких як антипсихотики, також не рекомендоване [15].

Антидепресанти є досить ефективними та мають добру переносимість, а тому можуть використовуватися як альтернатива антипсихотичним препаратам у хворих із ППР при деменції [16, 22]. В літературі є дані щодо ефективності застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну в лікуванні депресії у пацієнтів з деменцією [13].

У численних дослідженнях виявлено позитивний досвід застосування тразодону в лікуванні ППР щодо зменшення вираженості дратівливості, збудження та тривожності [6, 16, 29]. В огляді літератури відповідно до аналізу основних баз даних (PubMed, Medline, PsychINFO, Scopus, Web of Science and Cochrane collaboration) виявлено позитивний досвід застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (у 8 дослідженнях) та тразодону (в 3 дослідженнях) в лікуванні ППР у пацієнтів з деменцією [16]. D.L. Sultzer та співавт. [40] виявлено порівнянню з галоперидолом ефективність тразодону у лікуванні ППР, однак його застосування не супроводжувалося вираженими побічними ефектами, які спостерігались при використанні галоперидолу. Продемонстрована ефективність тразодону як засобу першої лінії у лікуванні розладів сну та як препарату другої лінії у корекції помірної ажитації та тривоги [20, 35]. Відомо, що поведінкові порушення при фронтотемпоральній деменції

досить складно піддаються корекції. Функціонування серотонінергічної системи тісно пов'язане з лобними частками, дегенеративні зміни в яких роблять значний внесок у розвиток фронтотемпоральної деменції. Застосування тразодону в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в лікуванні ППР у хворих із фронтотемпоральною деменцією сприяло вірогідному зниженню загального бала нейропсихіатричного опитувальника (NPI). Покращення в основному стосувалося 4 основних поведінкових розладів: дратівливості, ажитації, депресивних розладів та порушення харчової поведінки. При цьому препарат добре переносився пацієнтами [27]. Встановлено кращу переносимість селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та тразодону порівняно з типовими та атипичними антипсихотиками та плацебо у разі їх застосування при лікуванні ажитації та тривоги у хворих з деменцією [37]. Що стосується рекомендованого режиму дозування, то при ППР у хворих із деменцією краще застосовувати тразодон у дозах 75 мг. Вплив тразодону на серотонінову систему реалізується через такі механізми: як агоніст 5-HT_{1A}-рецепторів, препарат чинить анксиолітичну, антидепресивну дію та позитивно впливає на когнітивне функціонування; як антагоніст 5-HT_{2A}-рецепторів, має гіпнотичну дію (відновлює фізіологічну структуру сну), анксиолітичну дію, покращує сексуальну функцію; через антагоністичну дію до 5-HT_{2C}-рецепторів забезпечує регулювання та нормалізацію сну, сексуальної функції, харчової поведінки [38].

Зважаючи на мультимодальні властивості тразодону, застосування препарату у більшості країн світу не обмежується лише лікуванням депресивних розладів, а рекомендовано для лікування розладів сну, генералізованого тривожного розладу, панічних атак, посттравматичного стресового розладу та obsesивно-компульсивних розладів. Препарат також використовується для терапії булімії, хронічного болю, лікування зловживання алкоголем і бензодіазепінами та залежності від цих субстанцій, для терапії фіброміалгії, болю при діабетичній полінейропатії, корекції ППР при деменції [6].

Отже, наявність коморбідних нейропсихіатричних симптомів асоційована з погіршенням когнітивних функцій і наростанням функціональної інвалідизації пацієнтів з деменцією. Нейропсихіатричні симптоми у хворих із деменцією є досить гетерогенними та в більшості випадків непередбачуваними, уражаючи емоційну сферу, сприйняття та рухову функцію. Незважаючи на те, що всі ці симптоми зустрічаються при деменції, незалежно від її причини, деякі типи деменції асоційовані з певними розладами поведінки. Для хворих з усіма типами та різними ступенями тяжкості деменції із супутніми некогнітивними симптомами рекомендовано поєднувати нефармакологічні втручання з фармакотерапією. Описано терапевтичні можливості різних груп препаратів: інгібіторів ацетилхолінестерази, антагоністів NMDA-рецепторів, антиконвульсантів, антидепресантів. Відповідно до сучасних настанов, рекомендовано уникати або у разі необхідності мінімізувати призначення атипичних антипсихотиків. З позиції доказової

медицини, ґрунтуючись на даних численних клінічних досліджень, показана ефективність антидепресанту з мультимодальними властивостями тразодону у лікуванні некогнітивних проявів деменції (дратівливості, ажитації, тривоги, депресивних розладів, порушення сну та харчової поведінки).

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бачинська Н.Ю., Полетаєва К.М., Демченко О.В. та ін. *Діагностика легких та помірних когнітивних порушень: Методичні рекомендації.* — 2012. — 49 с.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги (УКПМД) «Деменція». — 2016. — 65 с.
3. Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M., Young J. *Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: A meta-analysis of prospective studies* // *Obes. Rev.* — 2011. — 12. — P. 426-437.
4. Azermai M., Petrovic M., Elseviers M.M. et al. *Systematic appraisal of dementia guidelines on the management of behavioural and psychological symptoms* // *Ageing. Res. Rev.* — 2012. — 11. — P. 78-86.
5. Borroni B., Agosti C., Padovani A. *Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment* // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 2008. — 46. — P. 101.
6. Bossini L., Coluccia A., Casolaro I. et al. *Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks* // *Curr. Pharm. Des.* — 2015. — 21(23). — P. 3343-51.
7. Capitani E., Francescani A., Spinnler H. *Are hallucinations and extrapyramidal signs associated with a steeper cognitive decline in degenerative dementia patients?* // *Neurol. Sci.* — 2007. — 28. — P. 245-250.
8. Cummings J.L. *The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients* // *Neurology.* — 1997. — 48. — S10-S16.
9. Cummings J.L. *Treatment of Alzheimer's disease: current and future therapeutic approaches* // *Rev. Neurol. Dis.* — 2004. — 1. — P. 60-69.
10. Cunningham E.L., McGuinness B., Herron B., Passmore A.P. *Dementia* // *Ulster. Med. J.* — 2015. — Vol. 84(2). — P. 79-87.
11. Fénelon G. *Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms* // *CNS Spectr.* — 2008. — 13. — P. 18-25.
12. Gareri P., De Fazio P., Manfredi V.G., De Sarro G. *Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia* // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2014. — 34(1). — P. 109-23.
13. Gauthier S., Cummings J., Ballard C. et al. *Management of behavioral problems in Alzheimer's disease* // *Int. Psychogeriatr.* — 2010. — 22. — P. 346-372.
14. Gilley D.W., Wilson R.S., Beckett L.A., Evans D.A. *Psychotic symptoms and physically aggressive behavior in Alzheimer's disease* // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1997. — 45. — P. 1074-1079.
15. *Guidelines: Managing Behaviour Problems in Patients with Dementia Version: 3 December, 2015.*
16. Henry G., Williamson D., Tampi R.R. *Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence* // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* — 2011. — 26. — P. 169-183.
17. Jeste D.V., Finkel S.I. *Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: diagnostic criteria for a distinct syndrome* // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2000. — 8. — P. 29-34.
18. Jeste D.V., Meeks T.W., Kim D.S., Zubenko G.S. *Research agenda for DSM-V: diagnostic categories and criteria for neuropsychiatric syndromes in dementia* // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2006. — 19. — P. 60-171.
19. Kales H., Gitlin L., Lyketsos C. *Assessment and management of behavioural symptoms of dementia* // *BMJ.* — 2015. — 350. — P. 369.
20. Kar N. *Behavioral and psychological symptoms of dementia and their management* // *Indian. J. Psychiatry.* — 2009. — 51 (Suppl1). — S77-S86.
21. Kar N. *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia.* // Kar N., Jolley D., Misra N., editors. *Handbook of Dementia.* — Hyderabad: Paras Medical Publisher, 2005. — P. 54-74.
22. Kim H. *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* // *Ann. Psychiatry Ment. Health.* — 2016. — 4(7). — 1086. — P. 1-8.
23. Kim J.H., Go S.M., Seo S.W. et al. *Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population* // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2015. — Vol. 40(3-4). — P. 210-221.
24. Korczyn A.D., Halperin I. *Depression and dementia* // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — 15. — P. 139-142.
25. Lanari A., Amenta F., Silvestrelli G., Tomassoni D., Parnetti L. *Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease* // *Mech. Ageing. Dev.* — 2006. — 127. — P. 158-165.
26. Lanctôt K.L., Herrmann N., Rothenburg L., Eryavec G. *Behavioral correlates of GABAergic disruption in Alzheimer's disease* // *Int. Psychogeriatr.* — 2007. — 19. — P. 151-158.
27. Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. *Fronto-temporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone* // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2004. — 17(4). — P. 355-9
28. Lee K.H., Algase D.L., McConnell E.S. *Relationship between observable emotional expression and wandering behavior of people with dementia* // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2014. — 29. — P. 85-92.
29. López-Pousa S., Garre-Olmo J., Vilalta-Franch J. et al. *Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study* // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 2008. — 47. — P. 207-15.
30. Lövheim H., Sandman P.O., Karlsson S., Gustafson Y. *Sex differences in the prevalence of behavioral and psychological symptoms of dementia* // *Int. Psychogeriatr.* — 2009. — 21. — P. 469-475.
31. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium* // *Neurology.* — 2005. — 65. — 1992.
32. Monastero R., Mangialasche F., Camarda C., Ercolani S., Camarda R. *A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment* // *J. Alzheimers Dis.* — 2009. — 18. — P. 11-30.
33. Mulin E., Leone E., Dujardin K. et al. *Diagnostic criteria for apathy in clinical practice* // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2011. — 26. — P. 158-165.
34. NICE CG42 «Dementia. Supporting people with dementia and their carers in health and social care», 2015.
35. Profenno L.A., Tariot P.N. *Pharmacologic management of agitation in Alzheimer's disease* // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2004. — 17. — P. 65-77.

36. Rodda J., Morgan S., Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine // *Int. Psychogeriatr.* — 2009. — 21. — P. 813-824.
37. Seitz D.P., Adunuri N., Gill S.S. et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2011. — 16(2). — CD008191. doi: 10.1002/14651858.CD008191.pub2
38. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug // *CNS Spectr.* — 2009. — Vol. 14. — P. 536-46.
39. Strozyk D., Dickson D.W., Lipton R.B. et al. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia // *Neurobiol. Aging.* — 2010. — Vol. 31(10). — P. 1710-20.
40. Sultzer D.L., Gray K.F., Gunay I., Wheatley M.V., Mahler M.E. Does Behavioral Improvement with Haloperidol or Trazodone Treatment Depend on Psychosis or Mood Symptoms in Patients with Dementia? // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2001. — 49(10). — P. 1294-1300.
41. Teaktong T., Piggott M.A., Mckeith I.G. et al. Muscarinic M2 and M4 receptors in anterior cingulate cortex: relation to neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies // *Behav. Brain Res.* — 2005. — 161. — P. 299-305.
42. Teri L., Larson E.B., Reifler B.V. Behavioural Disturbance in dementia of Alzheimer's type // *Journal of the American Geriatric Society.* — 1988. — 36. — P. 1-6.
43. Veenema A.H., de Kloet E.R., de Wilde M.C. et al. Differential effects of stress on adult hippocampal cell proliferation in low and high aggressive mice // *J. Neuroendocrinol.* — 2007. — 19. — P. 489-498.
44. Waldemar G., Phung K.T., Burns A. et al. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2007. — 22(1). — P. 47-54.
45. Weamer E.A., Emanuel J.E., Varon D. et al. The relationship of excess cognitive impairment in MCI and early Alzheimer's disease to the subsequent emergence of psychosis // *Int. Psychogeriatr.* — 2009. — 21. — P. 78-85.
46. Wick J.Y., Zanni G.R. Aimless excursions: wandering in the elderly // *Consult. Pharm.* — 2006. — 21. — P. 608-612, 615-618.
47. Wilkosz P.A., Miyahara S., Lopez O.L., Dekosky S.T., Sweet R.A. Prediction of psychosis onset in Alzheimer disease: the role of cognitive impairment, depressive symptoms, and further evidence for psychosis subtypes // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2006. — 14. — P. 352-360.
48. Yamazaki T., Nagata K., Takano D. et al. Effect of Polyunsaturated Fatty Acids on the Evolution of Cognitive ability in Elderly Patients with Alzheimer's Disease // *J. Cardiovasc. Disord.* — 2015. — 2(1). — P. 1007.

Отримано 22.11.2017 ■

Копчак О.О.

ПВУЗ «Київський медичний університет УАНМ», г. Київ, Україна

Поведенческие расстройства у пациентов с деменцией: клиника, диагностика и лечение

Резюме. В обзоре литературы представлены современные данные по нейропсихиатрическим (некогнитивным) симптомам при различных видах деменции, которые являются достаточно гетерогенными и в большинстве случаев непредсказуемыми, поражают эмоциональную сферу, восприятие и двигательную функцию пациентов. Представлены типичные расстройства поведения, ассоциированные с определенными типами деменции. Отмечено, что для больных со всеми типами и различными степенями тяжести деменции рекомендуется сочетать нефармакологические вмешательства с фармакотерапией. Описанные терапевтические возможности различных групп препаратов: ингибиторов ацетилхолинэсте-

разы, антагонистов NMDA-рецепторов, противосудорожных, антидепрессантов. Согласно современным рекомендациям, следует избегать или в случае необходимости минимизировать назначение атипичных антипсихотиков. С позиции доказательной медицины, основываясь на данных многочисленных клинических исследований, показана эффективность антидепрессанта с мультимодальными свойствами trazodone в лечении некогнитивных проявлений деменции (раздражительности, агитации, тревоги, депрессивных расстройств, нарушения сна и пищевого поведения).

Ключевые слова: нейропсихиатрические симптомы; деменция; лечение; обзор

О.О. Копчак

Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University of UAFM", Kyiv, Ukraine

Behavioral disorders in patients with dementia: clinical picture, diagnosis and treatment

Abstract. The review of the literature contains data on neuropsychiatric (non-cognitive) symptoms in various types of dementia, which are quite heterogeneous and in most cases unpredictable, affect the emotional sphere, perception and motor function of patients. Typical behavioral disorders associated with certain types of dementia are described. It is recommended to combine non-pharmacological interventions with pharmacotherapy for patients with all types and different degrees of severity of dementia with concomitant non-cognitive symptoms. The therapeutic possibilities of various groups of drugs used for the treatment of behavioral disorders in dementia (cholinesterase inhibitors, NMDA receptors,

anticonvulsants, antidepressants) were described in this review. According to current recommendations, the use of atypical antipsychotics should be avoided or, if necessary, minimized. From the position of evidence-based medicine, taking into account data of numerous clinical trials, there was found a significant efficacy of antidepressant with multimodal properties — trazodone in the treatment of behavioral disorders in dementia (irritability, agitation, anxiety, depressive disorders, insomnia and eating behavioral disorders).

Keywords: neuropsychiatric symptoms; dementia; treatment; review