Эффективность и безопасность применения рисперидона (рисполюкс) у больных деменцией с психотическими и поведенческими расстройствами

А.В. БОЧАРОВ[1], В.Е. КОНДАКОВА[2], Е.С. ТУЛЕНИНОВ[1]

[1]Санкт-Петербургская медицинская академия, [2]Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница №6

Efficasy and safety of the use of risperidone (rispoluxe) in demented patients with psychotic and behavioural disorders

A.V. BOCHAROV, V.E. KONDAKOVA, E.S. TULENINOV

St. Petersburg Medical Academy; St. Petersburg City Psychiatric Hospital №6

Представлен обзор данных по эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии психотических и поведенческих расстройств у больных деменцией на основе сопоставления наиболее значительных зарубежных и отечественных исследований. На этом фоне изложены результаты собственной работы, направленной на изучение эффективности применения рисполюкса (рисперидон) в дозах 1—2 мг/сут у больных деменцией с психотическими и поведенческими расстройствами. Установили, что рисполюкс редуцирует психотические, поведенческие расстройства, улучшает когнитивные функции; он хорошо переносится и достаточно безопасен у пожилых больных.

Ключевые слова: *деменция, когнитивные нарушения, психические расстройства, поведенческие расстройства, распространенность, рисперидон (рисполюкс).*

Based on the comparison of international and Russian studies, authors present a review on the epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of psychotic and behavioral disorders in patients with dementia. Results of the own study on the efficacy of risperidone (rispolux) in dosage 102 mg daily in patients with dementia with psychotic and behavioral disorders are presented. It has been shown that rispolux reduces psychotic and behavioral disorders, improves cognitive functions. It is well-tolerated and rather safe for elderly patients.

Key words: *dementia, cognitive disorders, psychotic disorders, behavioral disorders, prevalence, risperidone (rispolux).*

Повышение качества и доступности медицинской помощи, совершенствование системы здравоохранения приводят к увеличению продолжительности жизни и соответственно увеличению доли пожилых людей в структуре населения. С ростом продолжительности жизни наблюдается увеличение частоты когнитивных нарушений и деменции. Так, по данным B. Plassman и соавт. [49], распространенность деменции среди лиц старческого возраста колеблется с 5,0% в возрастной группе 71—79 лет до 37,4% в возрасте 90 лет и старше.

Деменцию определяют как приобретенное снижение интеллектуальных функций. Нарушение интеллектуальных функций при деменции характеризуется одновременным расстройством памяти, речи, внимания, праксиса, гнозиса и более тонких функций, например таких, как способность принимать решения, планировать и контролировать свои действия. Деменция ограничивает возможности больного к самообслуживанию, нарушает его бытовую независимость и социальную адаптацию, делает его неспособным к профессиональной деятельности. Актуальность проблемы деменции неуклонно растет в связи с высокой ее распространенностью, инвалидизирующим течением заболевания и большими экономическими затратами на лечение и уход за больными, которые на поздних стадиях болезни требуют пожизненной госпитализации в специализированные учреждения (интернаты для хронических психически больных). Деменция чаще возникает в результате дегенеративных, атрофических и сосудистых поражений головного мозга, в соответствии с чем выделяют деменцию альцгеймеровского типа, сосудистую деменцию и смешанную (альцгеймеровско-сосудистую) деменцию.

Наряду с интеллектуальным дефицитом более чем у 50% больных деменцией наблюдаются психотические симптомы (бред и галлюцинации) и поведенческие нарушения (агрессия, возбуждение, ажитация, раздражительность, нарушения активности, апатия, расторможенность и др.), а также аффективные расстройства (депрессия,

© Коллектив авторов, 2012

Тел.: +7 (812) 314-5884

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:6:25

тревога, фобия) [44]. Это коррелирует с данными исследования S. Bergh и соавт. [12], в котором установлено, что у 91,7% пациентов имелся по меньшей мере один из симптомов психических и поведенческих расстройств, таких как раздражительность (у 63,5%), ажитация (у 51,0%), расторможенность (у 37,8%) и депрессия, причем бредовые расстройства, ажитация и раздражительность носили стойкий характер и были постоянными.

По мере увеличения продолжительности и тяжести деменции наблюдается повышение частоты связанных с ней психических, поведенческих и невротических расстройств. Так, согласно данным B. Plassman и соавт. [49], распространенность деменции в США среди лиц старше 71 года составляет 13,9%, и 70% из этих больных имеют симптомы психоза в течение 7 лет после постановки диагноза. Отмечено, что в течение каждого следующего года заболевания у пациентов наблюдается прирост суммарного количества галлюцинаторно-бредовых инцидентов: 20,1% в 1-й год, 36,1% во 2-й, 49,5% в 3-й и 51,3% в 4-й [18, 46, 57].

Анализ посвященной проблеме деменции литературы показывает, что наибольшее внимание исследователи уделяют когнитивным расстройствам, и гораздо меньше внимания уделяется психотическим и поведенческим нарушениям, хотя именно эти расстройства ведут к более быстрому развитию когнитивного дефицита, нарушению нормального функционирования и социального поведения, приводя к ухудшению качества жизни и прогноза [46]. Психотические и поведенческие расстройства, а не интеллектуально-мнестическое снижение, часто создают и наибольшие трудности для лиц, осуществляющих уход за больными деменцией, и приводят к росту числа госпитализаций и, соответственно, увеличению стоимости терапии.

Для определения стратегии и тактики терапии всеми специалистами признана необходимость проведения полного диагностического обследования больных деменцией, сопровождающейся психотическими расстройствами. Необходимо определить этиологию синдрома деменции и психических расстройств и исключить какие-либо иные ее причины, например опухолевый генез или развитие лекарственно спровоцированной спутанности сознания.

Целью терапии больных деменцией с психотическими и поведенческими расстройствами являются возможно более полное купирование психопатологической симптоматики, сохранение и по возможности улучшение когнитивных функций. Учитывая, что больные пожилого возраста, как правило, страдают коморбидной соматической патологией и они в большинстве случаев вынуждены принимать комбинированную терапию, а также то, что у пожилых часто нарушены функции печени и почек и, как следствие, снижены уровень лекарственного метаболизма и процессы выведения метаболитов лекарственных средств, при выборе терапии врач в первую очередь должен руководствоваться безопасностью назначаемых препаратов и их комбинаций.

Для терапии некогнитивных расстройств у больных применяют различные группы психотропных препаратов: антипсихотики, антидепрессанты, транквилизаторы, антиконвульсанты и др. С 50-х годов основными средствами для коррекции психозов и поведенческих расстройств при деменции были и остаются нейролептики. Источником восстановления и улучшения когнитивных функций у больных при применении нейролептиков является их способность редуцировать позитивные, негативные и другие симптомы.

В целом ряде исследований [8, 11, 16, 24, 35] установлено, что при купировании позитивной и негативной симптоматики восстанавливаются и улучшаются когнитивные функции. Важным фактором, влияющим на динамику когнитивных функций, является также выраженность возникающих на фоне терапии антипсихотиками экстрапирамидных симптомов, и, как следствие, необходимость использования антихолинергических препаратов.

Антипсихотические препараты первого поколения, или типичные нейролептики, активно применяются у больных на протяжении многих десятилетий. Их недостатком являются те или иные побочные явления, развивающиеся почти у 90% больных [47].

У больных с когнитивными расстройствами и деменцией наиболее нежелательными являются антихолинергические побочные эффекты, способные усугубить нарушения когнитивных функций, на которые сами традиционные антипсихотики действуют мало. Даже относительно непродолжительное применение традиционных антипсихотиков с выраженным холинолитическим действием может сопровождаться нарастанием когнитивных нарушений; безусловно, усугубляет эти расстройства прием корректоров, связанный с экстрапирамидными нарушениями [13, 36, 37, 40, 43, 51, 52, 55, 61]. При применении антипсихотиков могут наблюдаться и другие нежелательные холинолитические эффекты, такие как сухость во рту, тахикардия, нарушения аккомодации, нарушения выделения мочи и задержка мочеиспускания, запор, ортостатическая гипотензия и др. Указанные побочные эффекты осложняют течение основного заболевания, приводя к усилению когнитивных расстройств и аффективных нарушений, что сопровождается утяжелением социальной дезадаптации больных. Можно с сожалением констатировать, что до сих пор не определены эффективные и безопасные дозы антипсихотиков первого поколения для применения у пожилых больных деменцией. Можно лишь отметить, что многие специалисты предпочитают использование низких доз.

Более современной группой препаратов для лечения психотических и поведенческих расстройств являются атипичные нейролептики. Как и типичные антипсихотики, они блокируют D_2-рецепторы, способны блокировать серотонинергические рецепторы, такие как 5-HT_2, что обусловливает их действие не только на позитивные, но и негативные симптомы, а также на когнитивные функции. Эти препараты имеют более высокую эффективность и безопасность, реже вызывают экстрапирамидные симптомы, такие как паркинсонизм и поздняя дискинезия [57].

Важно подчеркнуть, что применение атипичных антипсихотиков сопровождается меньшим риском возникновения цереброваскулярных нарушений [21, 30, 41]. В этом отношении особый интерес представляют два ретроспективных исследования [23, 33], в которых сопоставлялась частота цереброваскулярных нарушений у пожилых пациентов, получавших атипичные и типичные нейролептики.

В большом числе исследований [1—6, 13, 15, 17, 20, 25, 27—29, 31, 36—40, 42, 43, 50—52, 54—56, 58, 60—62]

было установлено, что применение атипичных антипсихотиков улучшает когнитивные функции. Так, рисперидон способствует восстановлению таких когнитивных функций, как зрительная память, праксис, гнозис, вербальное, невербальное и вербально-логическое мышление; амисульприд воздействует на праксис, особенно за счет кинестетического, кинетического и целевого компонентов; кветиапин улучшает вербальное и вербально-логическое мышление, праксис, нейродинамику, произвольную регуляцию деятельности, оланзапин влияет на слухоречевую и зрительную память, несколько отсроченно на праксис; сертиндол улучшает время реакции, рабочую память, исполнительскую функцию (проблемно-решающее поведение).

Одним из наиболее хорошо изученных атипичных нейролептиков является рисперидон. Препарат воздействует главным образом на передачу возбуждения дофаминовыми (D_2) и серотониновыми (5-HT_2) рецепторами [10]. В дозах, не превышающих средние терапевтические, рисперидон не оказывает воздействия на холинергическую систему, во время терапии препаратом крайне редко возникают холинолитические побочные эффекты, а также минимален риск развития седации, это обусловлено низкой тропностью препарата соответственно к M_1- и H_1-рецепторам. Установлено, что рисперидон обнаруживает наименьшее сродство с ацетилхолиновыми рецепторами по сравнению с другими атипичными антипсихотиками [26].

Эффективность рисперидона при лечении психотических и поведенческих расстройств у больных с деменцией исследовалась с начала 90-х годов, и тем не менее этот вопрос остается недостаточно изученным. В небольшом количестве зарубежных исследований было показано более выраженное действие рисперидона на психотические и поведенческие расстройства в сравнении с плацебо и галоперидолом, но без учета влияния препарата на когнитивный дефицит [14, 19, 34, 59]. В одном из исследований [34] лечили 625 пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменцией, причем 95% пациентов страдали тяжелой деменцией с психотическими и поведенческими расстройствами (психоз, агрессия, ажитация и др.). Пациенты были рандомизированы на сопоставимые группы и принимали плацебо или соответственно 0,5, 1 или 2 мг/сут рисперидона в течение 12 нед. Было подтверждено, что рисперидон в дозе 0,5, 1 и 2 мг/сут более эффективно купирует по сравнению с плацебо (p=0,02, p=0,005 и p<0,001) симптомы психоза и агрессивности. Побочные явления, такие как сонливость, экстрапирамидные симптомы, незначительные периферические отеки, отмечались у небольшого числа больных, частота возникновения экстрапирамидных симптомов на фоне приема 1 мг/сут рисперидона и плацебо существенно не отличалась. Исследователи сделали вывод, что рисперидон более эффективен по сравнению с плацебо в отношении симптомов психоза и агрессивного поведения у пациентов с тяжелой деменцией (при этом доза рисперидона 1 мг/сут является адекватной для большинства пациентов). В работе H. Brodaty и соавт. [14] у 345 пациентов с деменцией, сочетавшейся с психотическими и поведенческими симптомами, на фоне терапии рисперидоном (средняя суточная доза 0,95±0,03 мг) в течение 12 нед были получены сходные результаты. Был сделан вывод, что терапия малыми дозами рисперидона в сравнении с плацебо приводит к более значительному регрессу всего спектра симптомов психоза, связанных с деменцией [45]. Частота проявлений экстрапирамидных симптомов на фоне приема рисперидона и плацебо существенно не различалась — 23 и 16% соответственно.

В одном из многоцентровых исследований [19], которое продолжалось 13 нед, 344 больных деменцией различной этиологии с нарушениями поведения, ажитацией и агрессивностью были разделены на 3 группы: пациентам 1-й группы назначали рисперидон (в дозе от 0,5 до 4 мг/сут), больным 2-й группы назначали эквивалентные дозы галоперидола, 3-й — плацебо. Было установлено, что на момент окончания исследования средние эффективные дозы рисперидона и галоперидола составляли 1,1 и 1,2 мг/сут соответственно; у достоверно большего числа пациентов на фоне терапии рисперидоном по сравнению с галоперидолом и плацебо наблюдалась редукция выраженности поведенческих и психотических симптомов (на 30% и более по шкале BEHAVE-AD) и агрессии по опроснику CMAI), а также по шкале общего клинического впечатления (CGI). Терапия рисперидоном хорошо переносилась больными, достоверных различий в появлении экстрапирамидных симптомов в группах больных, получавших плацебо (у 11%) и рисперидон (у 15%) установлено не было, тогда как в группе больных, леченных галоперидолом, они встречались достоверно чаще (у 22% больных).

В двойном слепом перекрестном исследовании [59] с участием 120 пациентов с деменцией различного генеза (болезнь Альцгеймера, сосудистая и смешанная деменция) были изучены эффективность и переносимость терапии рисперидоном (0,5—1,5 мг/сут) и галоперидолом в течение 18 нед. При приеме рисперидона в сравнении с галоперидолом у пациентов достигнуто значительно более выраженное улучшение по всем шкалам, применявшимся для оценки купирования психотических симптомов и расстройств поведения — по шкалам BEHAVE-AD-K (корейская версия — BPSD), CGI, опроснику Коен-Мансфилд — Cohen-Mansfield Agitation Inventory (корейская версия — CMAI-K). Рисперидон имел дополнительное преимущество в снижении агрессивности и тревожно-фобических расстройств. Кроме того, было выявлено дополнительное преимущество у рисперидона в отношении купирования агрессивности и тревоги и фобий. Риск антипсихотически-индуцированных экстрапирамидных расстройств на протяжении всего исследования был значительно ниже при использовании рисперидона.

Только в нескольких исследованиях изучалось влияние рисперидона на психотические и поведенческие расстройства у пациентов с деменцией с учетом воздействия препарата на когнитивный дефицит.

В 8-недельном открытом исследовании [63] у 58 пациентов с болезнью Альцгеймера, средний возраст которых составил 75,7 года, оценивали эффективность рисперидона в дозе 0,25—2,0 мг/сут. Завершили исследование 48 (83%) пациентов. Средняя доза рисперидона в начале и в конце исследования составила 0,6 и 1,0 мг/сут соответственно. С высокой степенью достоверности была достигнута редукция уровня выраженности почти всех поведенческих и психотических симптомов (по шкале BEHAVE-AD-K), так, например, уменьшились параноидные, бредовые, галлюцинаторные, аффективные симптомы, понизилась агрессивность. Достоверных изменений когнитивных функций (по корейской версии MMSE (Mini-Mental State Exami-

nation — краткая шкала оценки психического статуса) [22] отмечено не было. Побочные явления при лечении рисперидоном у большинства больных оценивались как незначительные.

В открытом 8-недельном исследовании [53] у 34 пациентов с деменцией, средний возраст которых был 76 лет, оценивали эффективность рисперидона в различных дозах — от 0,5 до 2,0 мг/сут. В конце исследования рисперидон в дозе 0,6 мг/сут принимали 18% пациентов, 1,0 мг/сут — 50% и больше 1 мг/сут — 32%. Оценка динамики состояния пациентов по CGI показала, что у 82% больных имело место значительное или очень значительное улучшение. По данным опросника психотического состояния Neuropsychiatric Inventory (NPI), частота и тяжесть бредовых, галлюцинаторных симптомов, ажитации, агрессии и раздражительности достоверно уменьшилась в сравнении с исходным уровнем ($p<0,001$), но достоверных изменений когнитивных функций по шкале MMSE и другим шкалам отмечено не было. Переносимость рисперидона была оценена как хорошая, не было выявлено клинически значимых экстрапирамидных симптомов, изменений жизненно важных функций и массы тела.

Исследование D. Jeste и соавт. [32] показало, что у пожилых пациентов с шизофренией, осложненной деменцией, традиционные антипсихотики действуют на негативную симптоматику менее эффективно в сравнении с атипичными, в том числе с рисперидоном, при этом атипичные нейролептики лучше влияют на когнитивные функции.

Приведенные данные позволяют считать, что атипичные антипсихотики должны рассматриваться как препараты первой линии терапии у пожилых пациентов с деменцией в сочетании с психотическими и поведенческими расстройствами. При выборе терапевтической стратегии следует руководствоваться принципом использования минимальных доз и проводить дифференцированное назначение лечения в соответствии со спектром психотропной активности препаратов, особенностями их влияния на нейрокогнитивный дефицит и профилем побочных эффектов.

Нам встретилось только одно отечественное исследование [7], посвященное изучению эффективности и безопасности рисперидона у больных деменцией с психотическими и поведенческими расстройствами. Однако в нем не оценивалась динамика изменения когнитивных функций.

Цель настоящей работы — оценка клинической эффективности малых доз рисперидона при лечении больных с психотическими расстройствами и нарушениями поведения при деменции различного генеза, а также оценка его влияния на когнитивные функции у данных пациентов.

Материал и методы

Исследование было проведено в 2010 г. на базе 6-го отделения Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы №6. В открытое перспективное плацебо-неконтролируемое исследование были включены 30 женщин с различными клиническими формами деменции. Их возраст колебался от 65 до 89 лет (средний — 77,6±5,7 года).

Распределение больных по диагнозам приведено в табл. 1. У 24 пациенток имелась инвалидность по психическому заболеванию.

Таблица 1. **Клиническая характеристика пациентов**

Диагноз	Число пациенток	
	n	%
Сосудистая деменция	20	66,7
Деменция смешанного типа	4	13,3
Деменция неясного генеза (неуточненная)	2	6,7
Деменция при болезни Альцгеймера	1	3,3
Делирий на фоне деменции	3	10

До включения в исследование 8 пациенток получали антипсихотики (хлорпротиксен, галоперидол, тиапридал, кветиапин).

Критериями включения в исследование являлись: клинический диагноз деменции, отсутствие сопутствующей тяжелой или нестабильной соматической патологии (любое состояние, непосредственно угрожающее жизни больного, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, угрожающие аритмии или неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет или другие эндокринопатии в стадии декомпенсации, декомпенсированная сердечная, легочная, печеночная или почечная недостаточность; туберкулез, ВИЧ, сифилис).

Продолжительность исследования составляла 4 нед. Больным, включенным в исследование, назначали таблетированный рисполюкс (рисперидон) производства Sandoz—Novartis. Он назначался в дозе от 1 до 2 мг/сут в 1 прием, как правило, на ночь. В процессе лечения рисполюксом исключались другие нейролептики. Допускалось лишь использование транквилизаторов в качестве снотворного средства, антипаркинсонических препаратов при появлении экстрапирамидных симптомов, а также средств для лечения сопутствующих соматических заболеваний.

Клиническое исследование выполнялось в соответствии с правилами GCP по специально разработанному протоколу и с использованием унифицированных индивидуальных карт больных. Психометрическая оценка проводилась по шкалам MMSE [48] и CGI-I (Clinical Global Impression Scale — Improvement) [30]. Она проводилась дважды — до начала терапии и после 4 нед приема препарата. Оценка экстрапирамидных нарушений проводилась по шкале ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale). До включения в исследование и после его окончания измеряли массу пациентки и окружность талии.

При обработке данных использовали программу Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Из 30 включенных в 4-недельное исследование пациенток полностью завершили его 29 человек. Одна пациентка умерла от внезапно развившейся острой сердечной недостаточности, не связанной с антипсихотической терапией, на 5-й день исследования.

При завершении курса терапии больные, получавшие разные дозы препарата, распределились следующим образом: дозировку 1 мг/сут получали 14 (48,2%) больных, 1,5 мг/сут — 12 (41,3%), 2 мг/сут — 3 (10,3%). Средняя суточная доза рисперидона составила 1,31±0,33 мг.

К моменту завершения исследования у большинства пациенток отмечалась положительная динамика психического состояния. Средняя оценка по шкале CGI-I статистически достоверно ($p<0,01$) снизилась с 5,41±0,63 (в начале исследования) до 3,21±0,56 балла (к моменту окончания исследования).

К моменту завершения курса терапии улучшение психического состояния было установлено у 23 (76,6%) больных. В ходе терапии рисперидоном плавно редуцировались бредовые, галлюцинаторные и поведенческие расстройства. Как правило, психотические и поведенческие расстройства купировались в течение первых 2 нед лечения, и в дальнейшем состояние существенно не менялось. У больных редуцировались делириозные расстройства, спутанность сознания, психомоторное возбуждение, склонность к агрессии (уменьшились угрозы расправы и попытки нападения на окружающих их лиц, агрессия на вербальном уровне), расторможенность и конфликтность, нарушения суточного ритма (сократилось количество проблем с засыпанием, частыми пробуждениями и укорочением ночного сна), нарушение активности (уменьшилась бесцельная деятельность, неадекватное поведение в виде излишней общительности с незнакомыми людьми или, наоборот, полной отстраненности от контактов, оголения, складирования предметов в неподходящих для этого местах и т.п.). В ходе терапии рисполюксом отмечено также уменьшение проявлений аффективных расстройств (депрессивное и тревожное настроение, плаксивость). Редукция психотических и поведенческих расстройств у больных сыграла ключевую роль в восстановлении когнитивных функций и, соответственно, в улучшении социального функционирования и качества жизни. Медицинский персонал, принимавший участие в терапии и уходе за больными, отметил, что в процессе терапии рисполюксом у больных упорядочились поведение и активность, улучшилось восприятие как общей информации, так и лечебных рекомендаций, больные стали более сознательными, что коррелирует с данными исследования В.И. Максимова [9]. При общении с окружающими у больных появились приветливость, доброжелательность, значительно снизились трудности в общении, стало легче проводить лечебно-реабилитационный процесс и уход за больными.

Что касается когнитивных функций, то по шкале MMSE отмечено статистически достоверное ($p<0,01$) их улучшение (табл. 2). По сравнению с исходным уровнем (14,97±3,90) к моменту окончания курса лечения (16,69±3,97) выраженность улучшения этих показателей (по величине прироста оценки) составила 1,72±1,60 балла, *t*-критерий — 5,79. Наиболее выраженное статистически достоверное улучшение наблюдалось по таким субшкалам, как «ориентировка во времени», «ориентировка в месте», «восприятие» (табл. 3, рисунок). Несколько в меньшей степени улучшились показатели по субшкалам «концентрация внимания и счет», «речевые функции». Имеющееся улучшение по субшкале «память» было статистически недостоверно (*t*-критерий 1,8; $p=0,083$).

Экстрапирамидные нарушения, оцениваемые по шкале ESRS, отсутствовали в течение всего времени проведения исследования. Средние показатели массы тела и объема талии за время исследования существенно не изменились.

В заключение можно отметить, что проведенное исследование показало высокую эффективность рисперидона в ходе терапии психотических и поведенческих расстройств у больных деменцией. В течение первых 2 нед у больных редуцировались делириозные расстройства, спутанность сознания, психомоторное возбуждение, склонность к агрессии, расторможенность и конфликтность, что, несомненно, повлияло на восстановление когнитивных функций.

Изучение когнитивного статуса у исследованных больных выявило существенное увеличение общего балла по шкале MMSE. Наиболее выраженным улучшение было по субшкалам «ориентировка во времени», «ориентировка в месте», «восприятие».

Редукция психотических (галлюцинаторно-бредовых), поведенческих и когнитивных расстройств у больных способствовала восстановлению и улучшению социального функционирования и качества жизни.

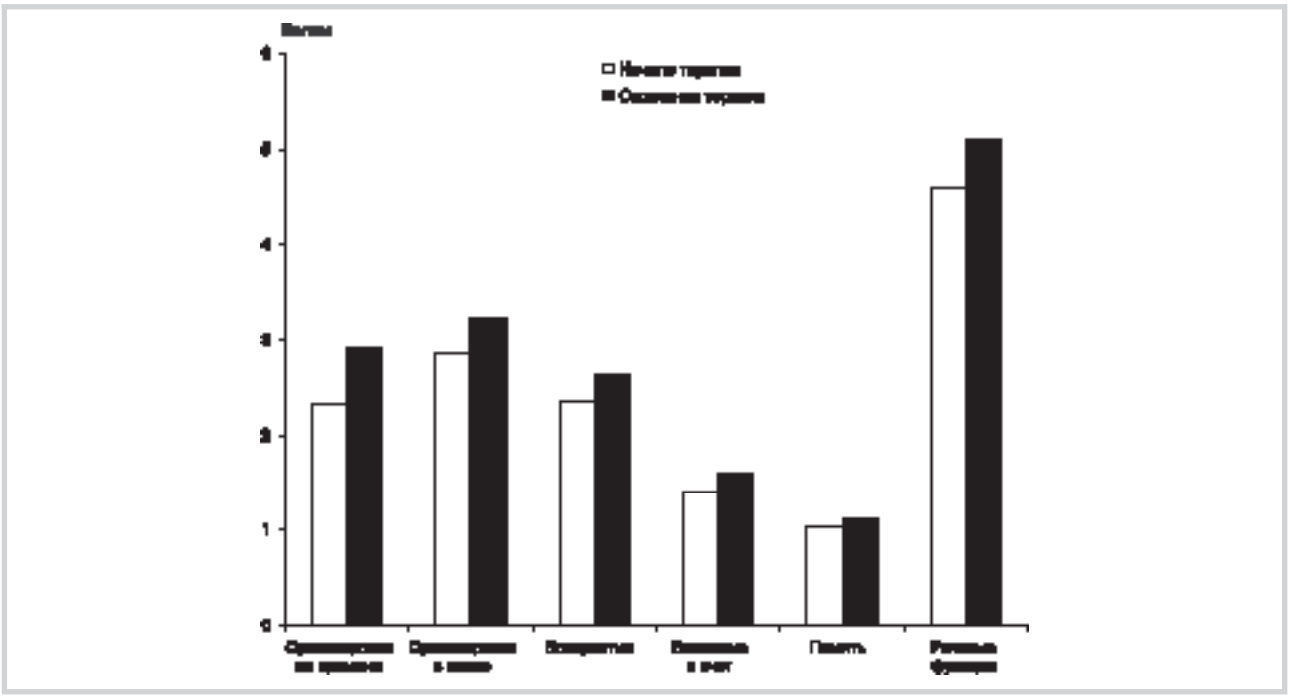
Улучшение когнитивных функций, по-видимому, имело вторичный характер и было связано с редукцией психотических проявлений. Об этом, по нашему мнению, свидетельствует то, что улучшение по субшкале «память» шкалы MMSE не достигло статистически значимого уровня. Из данных, полученных в ходе проведенного исследо-

Таблица 2. **Динамика основных показателей психического и когнитивного статуса по шкалам CGI и MMSE**

Шкала	Среднее значение, балл		Разница средних значений	*t*-критерий Стьюдента	*p*
	до лечения	после лечения			
CGI	5,41	3,20	2,21	19,17	<0,0001
MMSE (общий балл)	14,96	16,68	–1,72	5,79	<0,0001

Таблица 3. **Динамика показателей по отдельным субшкалам шкалы MMSE**

Субтест	Среднее значение, балл		Разница средних значений, балл	*t*-критерий Стьюдента	*p*
	до лечения	после лечения			
Ориентировка во времени	2,65	2,93	–0,28	3,26	0,003
Ориентировка в месте	2,86	3,24	–0,38	3,64	0,001
Восприятие	2,37	2,65	–0,28	3,27	0,003
Концентрация внимания и счет	1,41	1,62	–0,21	2,70	0,011
Память	1,03	1,13	–0,10	1,80	0,083
Речевые функции	4,59	5,10	–0,51	3,05	0,005



Динамика основных показателей психического и когнитивного статуса.

вания, следует, что при адекватной терапии атипичным антипсихотиком рисполюкс (рисперидон) когнитивные функции у больных деменцией могут улучшаться.

В использованных дозах (1—2 мг/сут) рисполюкс хорошо переносится больными деменцией с психотическими и поведенческими расстройствами. При оценке экстрапирамидных расстройств при помощи шкалы ESRS не было выявлено увеличения частоты побочных эффектов. За время исследования не отмечалось также статистически значимого изменения средней массы тела и объема талии больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и др.* Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином. Социальная и клиническая психиатрия 2004; 14: 2: 62—67.
2. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и др.* Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение кветиапина. Социальная и клиническая психиатрия 2004; 14: 3: 69—72.
3. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и др.* Клинико-социальная, нейрокогнитивная и фармако-экономическая оценка терапии сероквелем больных с первыми психотическими эпизодами (второй этап исследования). Социальная и клиническая психиатрия 2004; 14: 4: 44—51.
4. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и др.* Длительное применение рисполепта у больных с шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия 2005; 15: 4: 25—41.
5. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и др.* Применение солиана на ранних этапах течения шизофрении (клинико-социальные и фармако-эпидемиологические аспекты). Социальная и клиническая психиатрия 2005; 15: 4: 42—48.
6. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Саркисян Г.Р. и др.* Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола. Социальная и клиническая психиатрия 2010; 20: 1: 25—32.
7. *Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Гаврилова С.И.* Рисполепт в терапии некогнитивных симптомов болезни Альцгеймера. Consilium Medicum 2002; 4: 6.
8. *Магомедова М.В.* Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2003.
9. *Максимов В.И.* Опыт клинического применения Рисполюкса (рисперидона) у больных с шизофренией в амбулаторных условиях. Современная терапия психических расстройств 2010; 2.
10. *Раевский К.С.* Современные нейролептики: взаимодействие с системами нейротрансмиттеров мозга. Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 5: 132—134.
11. *Addington J., Addington D.* Neurocognitive functioning in first episode schizophrenia. Schizophrenia Research 1998; 29: 50.
12. *Bergh S., Engedal K., Røen I., Selbæk G.* The course of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia in Norwegian nursing homes. Int Psychogeriart 2011; 1—9.
13. *Bilder R.M., Goldman R.S., Volavka J. et al.* Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2002; 159: 1018—1028.
14. *Brodaty H., Ames D., Snowden J. et al.* A randomized placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis in dementia. J Clin Psychiatry 2003; 64: 134—143.
15. *Buchanan R.W., Holstein C., Breier A.* The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. Biol Psychiatry 1994; 36: 717—725.
16. *Carlet C.S., Perlstein W. et al.* Functional hupofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. Am J Psychiatry 1998; 155: 1285—1287.
17. *Carpenter W.T., Gold J.M.* Another view of therapy for cognition in schizophrenia. Biol Psychiatry 2002; 51: 969—971.
18. *Chen J.Y., Stern Y., Sano M. et al.* Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. Arch Neurol 1991; 48: 1141—1143.

19. *DeDeyn P.P., Rabheru K., Rasmussen A. et al.* A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology 1999; 53: 946—955.
20. *Didriksen M., Kreilgaard M., Arnt J. et al.* Sertindole, in contrast to clozapine and olanzapine, does not disrupt water maze performance after acute or chronic treatment. Eur J Pharmacol 2006; 7: 542: 1—3: 108—115. Epub 2006 May 20.
21. FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances 2008.
22. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State. A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psych Research 1974; 12: 189—198.
23. *Gill S.S., Rochon P.A., Herrmann N., Lee P.E. et al.* Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ 2005; 330: 7489: 445.
24. *Gold S., Ardntet S. et al.* Longitudinal study of cognition function in first-episode and recent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry 1999; 156: 1342—1348.
25. *Green M.F.* What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 1996; 153: 321—330.
26. *Haddad P.M., Sharma S.G.* Adverse Effects of Atypical Antipsychotics. Differential risk and clinical Implications. CNS Drugs 2007; 21: 11: 911—936.
27. *Hagger C., Buckley P., Kenny J.T. et al.* Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. Biol Psychiatry 1993; 34: 702—712.
28. *Harvey P.D., Keefe R.S.E.* Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. CNS Spectr 2 1997; 1—11.
29. *Harvey P.D., Green M.F., McGurk S.R., Meltzer H.Y.* Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: A large-scale, double-blind, randomized study. Psychopharmacology 2003; 169: 404—411.
30. *Herrmann N., Mandani M., Lanctot K.* Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Am J Psychiatry 2004; 161: 6: 1113—1115.
31. *Hoff A.L., Harris D., Faustman W.O. et al.* A neuropsychological study of early onset schizophrenia, Schizophr Res 2996; 20: 21—28.
32. *Jeste D.V., Rockwell E., Harris M.J., Lohr J.B., Lacro J.* Conventional vs. newer antipsychotics in elderly patients. Am J Geriat Psychiatry 1999; Winter: 7: 1: 70—76.
33. *Kales H.C., Valenstein M., Myra Kim H. et al.* Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry 2007; 164: 10: 1568—1623. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06101710.
34. *Katz I.R., Jeste D.V., Mintzer J.E.* Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized double-blind trial. J Clin Psychiatry 1999; 60: 107—115.
35. *Keefe R.S.E.* Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: Sharma T., Harvey P. eds. Cognition in schizophrenia. New York: Oxford University Press 2000; 16—50.
36. *Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K. et al.* HGDH Research Group. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. Biol Psychiatry 2006; 59: 2: 97—105. Epub 2005 Sep 2.
37. *Keefe R.S., Young C.A., Rock S.L. et al.* HGGN Study Group. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. Schizophr Res 2006; 81: 1: 1—15. Epub 2005 Oct 3.
38. *Krakowski M.I., Czobor P., Nolan K.A.* Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 5: 485—493.
39. *Lee M.A., Thompson P.A., Meltzer H.Y.* Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. J Clin Psychiatry 1994; 55: 82—87.
40. *Lindenmayer J.P., Khan A., Iskander A., Abad M.T., Parker B.* A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2007; 68: 3: 368—379.
41. *Liperoti R., Gambassi G., Lapane K.L. et al.* Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. Arch Intern Med 2005; 165: 6: 696—701.
42. *Meltzer H.Y., McGurk S.R.* The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. Schizophr Bull 1999; 25: 233—255.
43. *Mishara A.L., Goldberg T.E.* A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. Biol Psychiatry 2004; 55: 10: 1013—1022.
44. *Mittal V. et al.* Review: Risk of Cerebrovascular Adverse Events and Death in Elderly Patients with Dementia When Tteated With Antipsychotic Medication: A literature Review of Evidence. American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias 2011; 26: 1: 10—28.
45. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression. In: Guyo, W. (ed.): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev Ed Rockville Maryland 1976; 217—222.
46. *Paulsen J., Salmon D., Thal L. et al.* Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. Neurology 2000; 54: 1965—1971.
47. *Petrie W.M., Ban T.A., Berney S. et al.* Loxapine in psychogeriatrics: A placebo- and standard-controlled clinical investigation. J Clin Psychophamacol 1982; 2: 122—126.
48. *Petrie W.M., Lawson E.C., Hollender M.H.* Violence in Geriatric Patients. JAMA 1982; 248: 4: 443—444.
49. *Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G. et al.* Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. Neuroepidemiology 2007; 29: 125—132.
50. *Purdon S.E.* Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications. Schizophr Res 1999; 35: Suppl: 51—60.
51. *Purdon S.E., Jones B.D., Stip E. et al.* The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia, Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 249—258.
52. *Purdon S.E., Malla A., Labelle A., Lit W.* Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. J Psychiatry Neurosci 2001; 26: 137—149.
53. *Rainer M.K., Masching A.J., Ertl M.G. et al.* Effect of risperidone on behavioral and psychological symptoms and cognitive function in dementia. J Clin Psychiatry 2001; 62: 11: 894—900.
54. *Sax K.W., Strakowski S.M., Keck P.E. et al.* Symptom following affective correlates of attentional improvement hospitalization for a first episode of psychosis. Biol Psychiatry 1998; 44: 784—786.
55. *Sharma T.* Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. Br J Psychiatry 1999; 38: 44—51.
56. *Sharma T., Hughes C., Soni W., Kumari V.* Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. Psychopharmacology 2003; 16: 398—403.
57. *Stahl S.M.* Essential psychopharmacology: neuro-scientific basis and practical application. New York, NY: Cambridge University Press 2000.
58. *Stip E., Lussier I.* The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry 1996; 41: Suppl 2: 35—40.
59. *Suh G.H., Son H.G., Ju Y.S. et al.* A randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioral disturbances. Am J Geriat Psychiatry 2004; 12: 5: 509—516.
60. *Velligan D.I., Bow-Thomas C.C.* Executive function in schizophrenia. Semin Clin Neuropsychiatry 1999; 4: 24—33.
61. *Velligan D.I., Newcomer J., Pultz J. et al.* Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? Schizophr Res 2002; 53: 239—248.
62. *Voruganti L.P., Awad A.G., Parker G. et al.* Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: Results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. Schizophr Res 2007; 96: 1—3: 146—155. Epub 2007 Aug 29.
63. *Yoon J.-S., Kim J.-M., Lee H. et al.* Risperidone use in Korean patients with Alzheimer's disease: optimal dosage and effect on behavioural and psychological symptoms, cognitive function and activities of daily living. Human Psychopharmacology 2003; 18: 8: 627—633.