

Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов

В.А. Парфенов, ORCID: 0000-0002-1992-7960, e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) представляет одну из актуальных проблем современной медицины, однако не только врачи общей практики, но и неврологи в нашей стране недостаточно осведомлены о современных методах терапии БА, что во многом определяет ошибки при ведении пациентов. Заболевание редко диагностируется, пациенты часто наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания (хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия) и не получают необходимого лечения. Пациенты с БА относительно редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, которые включают когнитивную стимуляцию, когнитивный тренинг, регулярную физическую активность, богатое антиоксидантами питание. Пациентам редко назначаются противодementные средства: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и блокатор NMDA-рецепторов мемантин. Только относительно небольшая часть пациентов с БА получает эффективную противодementную терапию. Это может быть связано с тем, что БА не диагностируется или определяется на поздних стадиях, когда противодementная терапия не столь эффективна, с недостаточной информированностью врачей о противодementных средствах и, наконец, с относительно высокой стоимостью лекарственных средств и сложностью их выписки в качестве льготных препаратов. К сожалению, часто пациентам с БА необоснованно назначаются антипсихотические средства и бензодиазепины, прием которых ухудшает когнитивные функции. Представлено клиническое наблюдение относительно молодого пациента с БА, который длительно наблюдался с ошибочным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с БА в нашей стране, анализируются данные Кохрановского обзора по использованию донепезила на разных стадиях заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин, когнитивный тренинг, когнитивное стимулирование, бензодиазепины, антипсихотики

Для цитирования: Парфенов В.А. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(19):23–28. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Alzheimer's disease: clinical management errors

Vladimir A. Parfenov, ORCID: 0000-0002-1992-7960, e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The management of patients with Alzheimer's disease (AD) is one of the urgent problems of modern medicine, however, not only general practitioners, but also neurologists in our country are not sufficiently aware of modern methods of AD therapy, which largely determines the errors in patient management. The disease is rarely diagnosed, patients are often observed with an erroneous diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy) and do not receive the necessary treatment. It is relatively rare for AD patients to receive advice on non-drug therapies that include cognitive stimulation, cognitive training, regular physical activity, and antioxidant-rich nutrition. Anti-dementia agents are rarely prescribed to patients: acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine) and memantine, an NMDA receptor blocker. Only a relatively small percentage of people who developed Alzheimer's disease receive effective anti-dementia therapy. This may be due to the fact that AD is not diagnosed or is diagnosed at more advanced stages of the disease when anti-dementia therapy is not so effective, or that doctors do not have sufficient knowledge about anti-dementia drugs and, finally, that the price of drugs is relatively high and the prescribing process for preferential provision of drugs is rather complicated. Unfortunately, antipsychotics and benzodiazepines are often unreasonably prescribed to patients with AD, the use of which impairs cognitive functions. The article presents a clinical observation of a relatively young patient with AD, who was followed up for a long time with an erroneous diagnosis of discirculatory encephalopathy. The issues of optimizing the management of AD patients in our country are discussed, and the data of the Cochrane review on the use of donepezil at different stages of the disease are analyzed.

Keywords: Alzheimer's disease, central acetylcholinesterase inhibitors, donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine, cognitive training, cognitive stimulation, benzodiazepines, antipsychotics

For citation: Parfenov V.A. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):23–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) возникает преимущественно в пожилом и старческом возрасте и представляет самое частое дегенеративное заболевание головного мозга, приводящее к развитию когнитивных нарушений (КН) [1]. БА рассматривается как генетически детерминированное заболевание со значительным влиянием факторов внешней среды на темпы реализации врожденной генетической программы; семейные случаи этого заболевания встречаются относительно редко (менее 10% случаев) и характеризуются ранним началом (пятое-шестое десятилетие жизни) и быстрым прогрессированием [2].

Ведение пациентов с БА представляет одну из актуальных проблем современной медицины, потому что заболевание служит одной из наиболее частых причин выраженных КН и вследствие этого инвалидности среди людей пожилого возраста¹. В настоящее время около 50 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется дополнительно 9 млн новых случаев деменции². Однако врачи общей практики недостаточно осведомлены о современных и эффективных методах ведения пациентов с БА [3], что во многом определяет ошибки ведения. К сожалению, в нашей стране БА редко диагностируется, даже неврологи недостаточно осведомлены о методах диагностики, лекарственных и нелекарственных методах терапии пациентов с БА [4–6].

В настоящее время возможна диагностика БА на ранней стадии, когда нет выраженных КН или даже при нормальных когнитивных функциях у людей с биологическими маркерами БА и(или) подтвержденной наследственной мутацией. Активно изучаются методы патогенетической терапии, направленные на уменьшение образования бета-амилоида и тау-протеина с помощью специальных вакцин и сывороток. Отмечена эффективность адуканумаба, который, в отличие от других антител, связывается не только с олигомерами амилоида, но и с нерастворимыми бета-амилоидными фибриллами [7]. Адуканумаб приводит к уменьшению содержания бета-амилоида и улучшению когнитивных функций на ранних стадиях заболевания и рассматривается как наиболее перспективное лекарственное средство для патогенетической терапии БА [8]. Однако даже в странах, например в Швеции, где ведение пациентов с БА находится на относительно высоком уровне, на ранней стадии заболевание диагностируется относительно редко, преимущественно у пациентов более молодого возраста [9].

В нашей стране часто допускаются ошибки при ведении пациентов с БА, поэтому актуально обсуждение этой проблемы.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА ПОД МАСКОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

В нашей стране БА плохо диагностируется, пациенты часто наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания даже в случаях классических проявлений заболевания [4, 5]. Около 10% пациентов пожилого возраста, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания, страдают БА [4]. Такие пациенты длительно (несколько лет) наблюдаются в поликлинике с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (или хронической ишемии головного мозга), у них не проводится оценка их когнитивных функций, они (и их родственники) не получают эффективных психологических и поведенческих методик, противодementных средств, обычно проводится курсовое лечение препаратами с целью улучшения кровоснабжения и метаболизма головного мозга.

Следует отметить, что дифференциальный диагноз между хроническим цереброваскулярным заболеванием и БА представляет существенные проблемы во многих случаях. У пациентов с сосудистыми КН почти в $\frac{2}{3}$ случаев отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в $\frac{1}{3}$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [10]. Недавний метаанализ показал, что церебральный атеросклероз, оцениваемый по выраженности комплекса интим-медиа сонных артерий и представляющий важнейший фактор риска развития и прогрессирования цереброваскулярного заболевания, также ассоциируется с повышенным риском развития БА [11].

ОТСУТСТВИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО НЕЛЕКАРСТВЕННЫМ МЕТОДАМ

К сожалению, пациенты с БА относительно редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, что во многом связано с небольшим числом в нашей стране специализированных центров по ведению пациентов с КН, в которых родственники и близкие пациента получают всю необходимую информацию по актуальным проблемам.

Следует отметить, что психосоциальные и поведенческие направления составляют основу ведения пациента с БА и должны использоваться как можно раньше и оставаться на протяжении всей оставшейся жизни [12]. Большое значение имеет обучение родственников или лиц, ухаживающих за пациентом с БА, что позволяет наладить между ними оптимальные взаимоотношения и избегать конфликтных ситуаций [13]. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например в приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Следует поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций, например встречи с соседями или знакомыми, которые могут закончиться конфликтной ситуацией, скандалом.

¹ WHO. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Retrieved from Geneva: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/ Google Scholar.

² Ibid.

Воздействия на когнитивные функции (когнитивная интервенция) расцениваются как одно из ведущих нелекарственных направлений ведения пациентов с деменцией, они включают в себя 1) когнитивный тренинг, 2) когнитивную стимуляцию и 3) когнитивную реабилитацию [14, 15]. Когнитивная интервенция обычно хорошо воспринимается пациентом с БА и членами его семьи, может сопровождаться существенным улучшением показателей когнитивных функций, оказывает благоприятное психологическое действие и не имеет нежелательных последствий, однако при выраженной степени КН ограничены возможности когнитивного тренинга [15]. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные когнитивные функции, что более эффективно, чем тренировка одной из функций; частые и короткие занятия эффективнее, чем редкие и продолжительные [14]. Возможно влияние на утраченные или сниженные функции пациента посредством менее нарушенных или сохраненных функций, например, запоминание слов с помощью зрительных образов при страдании слухо-речевой памяти, работа с тонкой моторикой рук для улучшения процессов запоминания и речи.

Может быть эффективно сочетание когнитивного тренинга с музыкальными паузами, в которых пациенты могут потанцевать или просто послушать музыку, а также с цветовыми эффектами, ароматерапией. Все это позволяет уменьшить сенсорную депривацию, которая возникает у пациента со снижением когнитивных функций при дефиците общения.

Регулярная физическая активность расценивается как не менее важное направление ведения пациентов с деменцией, чем когнитивная интервенция [14]. Метаанализ 18 исследований, включивших 802 пациента, показал, что сочетание аэробных и неаэробных физических нагрузок положительно влияет на когнитивные функции пациентов с деменцией [16].

Регулярная физическая активность может замедлить прогрессирование КН путем уменьшения массы тела, снижения уровня артериального давления (АД), повышения толерантности тканей к глюкозе, увеличения кровоснабжения головного мозга и вследствие других возможных изменений. Кроме этого, регулярная физическая активность снижает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, возникновение которого часто провоцирует и усиливает развитие БА.

Длительность, интенсивность и характер физических нагрузок требуют индивидуального подхода с учетом имеющегося опыта и сочетанных заболеваний. Могут быть эффективны даже небольшие физические нагрузки, например пешие прогулки не менее 30 мин три раза в неделю и(или) разнообразные аэробные упражнения либо занятия любимыми видами спорта [17].

Правильное питание с использованием свежих фруктов и овощей, содержащих антиоксиданты, теоретически может ослабить процессы оксидативного стресса, имеющего большое значение в развитии БА [13]. В опреде-

ленной степени это связано со снижением частоты инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих факторы риска КН, а также с уменьшением процессов воспаления и метаболических нарушений в головном мозге.

Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей, оливкового масла), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты) ассоциируется со снижением частоты развития БА, умеренных когнитивных расстройств и скорости прогрессирования их в деменцию [18].

Систематический анализ показал, что наиболее эффективна комбинация всех нелекарственных методов терапии: когнитивная интервенция, регулярная физическая активность, правильное питание и нормализация сна [15].

РЕДКОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВОДЕМЕНТНЫХ СРЕДСТВ

Результаты собственных исследований показывают, что относительно небольшая часть пациентов с БА получает эффективную противодементную терапию [5]. Это может быть связано, во-первых, с тем, что БА не диагностируется или определяется на поздних стадиях, когда противодементная терапия не столь эффективна, во-вторых, с недостаточной информированностью врачей о противодементных средствах и, в-третьих, с относительно высокой стоимостью лекарственных средств и сложностью их выписки в качестве льготных препаратов.

В клинической практике в качестве лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции и повседневную активность пациентов с БА, наиболее часто используются препараты холиномиметического действия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы) – донепезил по 5–10 мг/сут, ривастигмин по 3–12 мг/сут, галантамин по 8–24 мг/сут и блокатор глутаматных рецепторов мемантина по 20 мг/сут, при этом на ранней стадии чаще назначается донепезил [13, 19].

Дефицит ацетилхолина рассматривается как важный патогенетический механизм развития БА, что обосновывает необходимость постоянного приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Эффективность современных ингибиторов ацетилхолинэстеразы наиболее значительна у пациентов с БА на стадии легкой и умеренной деменции [20]. Существенное улучшение когнитивных функций отмечается более чем у половины пациентов с БА, принимающих ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы [19]. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы обычно хорошо переносятся, но требуют постепенного (обычно в течение 1–3 мес.) подбора оптимальной дозы. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря веса. Данные побочные эффекты не представляют опасности для жизни и здоровья пациентов и проходят при отмене препарата или уменьшении дозы.

Относительно недавно проведен Кохрановский анализ использования донепезила при БА [21]. Авторы провели анализ 28 исследований, в которые были включены 8 257 пациентов с БА, принимавшие донепезил преимущественно в дозе 5–10 мг/сут. Отмечено, что у пациентов с легкой, умеренной или выраженной деменцией, вызванной БА, применение донепезила по 5 или 10 мг в течение 12 или 24 нед. приводит к улучшению когнитивных функций, функционального состояния пациентов (показатели ежедневной активности) и положительной оценке лечения со стороны врачей, наблюдающих пациентов с БА. Использование 10 мг донепезила вызывает более значительный положительный эффект, чем применение 5 мг, однако чаще сопровождается побочными эффектами. В нашей стране донепезил представлен Алзепилом в таблетках по 5 и 10 мг.

Мемантина гидрохлорид – неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов – используется в большинстве стран мира для лечения БА. Блокада NMDA-рецепторов направлена на уменьшение эксайтотоксичности и патологического накопления кальция в нейронах. Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени показана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [22, 23]. У пациентов с умеренной или выраженной деменцией добавление мемантина к донепезилу приводило к достоверному улучшению когнитивных функций и поведения пациентов [24].

ЧАСТОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Сравнительно часто пациентам с БА психиатры назначают различные антипсихотические средства, применение которых ассоциируется с ухудшением когнитивных функций пациентов, повышением риска смертельного исхода, развитием экстрапирамидных осложнений, включая злокачественный нейролептический синдром [25, 26]. Длительное наблюдение пациентов, страдающих БА и принимающих антипсихотические средства, показывает, что они умирают быстрее, чем остальные пациенты [27]. В целом использование антипсихотических средств рекомендуется только у пациентов с низким риском осложнений и(или) в тех случаях, когда нет эффекта от других методов терапии [27].

В нашей стране у пациентов с БА при нарушениях сна, к сожалению, часто используются бензодиазепины, особенно феназепам. Однако имеется достоверное негативное влияние приема бензодиазепинов на течение БА [28], поэтому при нарушениях сна у пациентов с БА оптимально использование гигиены сна, психотерапевтических методов (когнитивно-поведенческой терапии) и препаратов мелатонина, прием которых не сопровождается негативным влиянием на когнитивные функции. В нашей стране особенно актуальна проблема постепенной отмены бензодиазепинов у пациентов с БА [26].

Ухудшение когнитивных функций у пациентов с БА может быть вызвано развитием депрессии, апноэ, инсомнии [13], при которых рекомендуется увеличить общение с друзьями, знакомыми, заниматься любимыми делами, избегать стрессовых и неприятных ситуаций и при возможности пройти курс психотерапевтического лечения. При существенной депрессии могут быть эффективны антидепрессанты, среди которых предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина; применение трициклических антидепрессантов связано с риском ухудшения когнитивных функций вследствие их холинолитического действия [9].

НЕЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

При сочетании БА с цереброваскулярным заболеванием или при наличии у пациентов с БА факторов риска инсульта большое значение имеет его профилактика [29], которая, к сожалению, не всегда проводится в полном объеме [5]. Профилактика инсульта включает как нелекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточного веса, достаточная физическая активность, правильное питание), так и лекарственные средства (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины). Нормализация АД на основе антигипертензивной терапии представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта; Канадской медицинской ассоциацией людям старше 60 лет рекомендуется постепенное снижение систолического АД до 140 мм рт. ст. для снижения риска деменции, что расценивается как высокий уровень доказательности рекомендации для населения [29]. При ведении пациентов с БА и артериальной гипертензией необходима нормализация АД, при этом следует избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций.

В представленном далее наблюдении показаны некоторые типичные ошибки ведения пациентов с БА.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 57 лет, обратился на консультацию по настоянию его сына, который отмечает у отца нарушение памяти в течение 1,5 лет, сложности при вождении автомобиля (профессиональный водитель). Пациент наблюдается в поликлинике по месту жительства с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии», получает периодически курсы вазоактивных и метаболических средств без существенного эффекта и с постепенным нарастанием КН. Пациенту проведена МРТ головного мозга, результаты которой расценены как проявления «дисциркуляторной энцефалопатии». Нейропсихологическое обследование не проводилось. Пациент отрицает наличие хронических заболеваний, не имеет известных факторов риска цереброваскулярного заболевания. Мать пациента с 70 лет страдает выраженными и прогрессирующими нарушениями памяти, в настоящее время (77 лет) нуждается в полном уходе.

Пациент часто забывает события текущего дня, периодически испытывает проблемы при вождении (работает в частном такси). При соматическом обследовании не выявлено существенных изменений, клинический и биохимический анализы крови, включая содержание витамина В12 в сыворотке крови, не обнаружили отклонений от нормы.

Краткая шкала оценки психического статуса – 28 из 30 баллов. Запоминание 5 слов: сразу 4 слова, с подсказкой еще 1 слово; через 10 мин – ни одного слова, с подсказкой – 1 слово. Батарея тестов на лобную дисфункцию – норма. Тест рисования часов – 10 из 10 баллов. В целом отмечены существенные амнестические нарушения. В неврологическом статусе, за исключением когнитивных нарушений, не обнаружено изменений. Пациент полностью адаптирован в социальной и бытовой сфере. Не обнаружено существенных эмоциональных (тревожных и депрессивных) расстройств.

При МРТ головного мозга наблюдаются признаки атрофии медиальных отделов височной доли при легких проявлениях церебральной микроангиопатии (рис.).

На основании данных анамнеза, амнестического типа КН, результатов МРТ головного мозга и при отсутствии данных о наличии других заболеваний пациенту поставлен диагноз «Возможная БА».

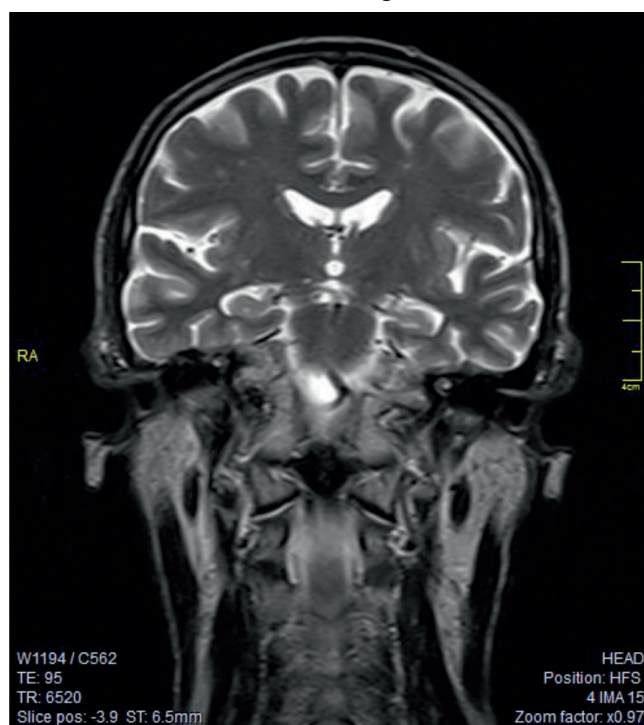
Пациенту даны рекомендации по регулярной физической (пешие прогулки) и умственной активности, когнитивному тренингу, социальной и бытовой активности, целесообразности отказа от управления автомобилем в связи с риском развития дорожно-транспортных происшествий. В качестве лекарственной терапии назначен Алzepил в дозе 10 мг/сут.

При повторной консультации через год отмечено стабильное состояние, нейропсихологический статус без существенного снижения. Рекомендованы регулярная физическая и умственная активность, продолжение приема Алzepила в дозе 10 мг/сут, наблюдение невролога по месту жительства.

Таким образом, представленный случай демонстрирует типичные ошибки при ведении пациента с БА: отсутствие развернутого нейропсихологического обследования с исследованием памяти, необоснованная диагностика хронического цереброваскулярного заболевания как причины КН, отсутствие рекомендации пациенту по нелекарственным методам терапии, назначение неэффективных лекарственных средств при БА.

● **Рисунок.** Признаки атрофии медиальных отделов височных долей при минимальной степени церебральной микроангиопатии

● **Figure.** Signs of medial temporal lobe atrophy in cerebral small-vessel disease of minimum degree



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей стране БА плохо диагностируется, большинство пациентов наблюдается с диагнозом хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) и не получают необходимого лечения. В настоящее время разработаны средства как нелекарственной, так и лекарственной терапии, использование которых позволяет существенно улучшить когнитивные функции и качество жизни пациентов. Избегание ошибок при ведении пациентов с БА существенно улучшает состояние не только пациентов, но и их родственников и близких людей, поэтому имеет большое социально-экономическое значение.

Поступила / Received 01.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2020
Принята в печать / Accepted 22.10.2020

Список литературы / References

- Chertkow H., Feldman H.H., Jacova C., Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5(Suppl. 1):S2. doi: 10.1186/alzrt198.
- Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri C.P. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63–75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- Mansfield E., Noble N., Sanson-Fisher R., Mazza D., Bryant J. Primary Care Physicians' Perceived Barriers to Optimal Dementia Care: A Systematic Review. *Gerontologist.* 2019;59(6):e697–e708. doi: 10.1093/geront/gny067.
- Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;5(2):38–42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.
- Neverovsky D.V., Sluchevskaya S.F., Parfenov V.A. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya i psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(2):38–42. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства.* М.: Ремедиум; 2014. 224 с.
- Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive Disorders.* Moscow: Remedium; 2014. 224 p. (In Russ.)
- Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* 2019;11(35):52–60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-52-60.

- Koberskaya N.N. Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya i psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):52–60. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-52-60.
7. Sevigny J., Chiao P., Bussière T., Weinreb P.H., Williams L., Maier M. et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50–56. doi: 10.1038/nature19323.
 8. Tolar M., Abushakra S., Hey J.A., Porsteinsson A., Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 – the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):95. doi: 10.1186/s13195-020-00663-w.
 9. Eriksson H., Fereshtehnejad S.M., Falahati F., Farahmand B., Religa D., Eriksson M. Differences in routine clinical practice between early and late onset Alzheimer's disease: data from the Swedish Dementia Registry (SveDem). *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):411–419. doi: 10.3233/JAD-132273.
 10. Gong L., Liu X.Y., Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7701–7709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509265>.
 11. Xie B., Shi X., Xing Y., Tang Y. Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(4):e01601. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1601>.
 12. Kales H., Gitlin L., Lyketsos C. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):762–769. doi: 10.1111/jgs.12730.
 13. Cocchiari R.A., De Lucia F., Koci L., Lisanti E., Petruccini G., La Torre G. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin Ter*. 2020;171(4):e357–e368. doi: 10.7417/CT.2020.2239.
 14. Bahar-Fuchs A., Clare L., Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260.pub2.
 15. Chalfont G., Milligan C., Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020;19(4):1086–1130. doi: 10.1177/1471301218795289.
 16. Groot C., Hooghiemstra A.M., Raijmakers P.G., van Berckel B.N., Scheltens P., Scherder E.J. et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016;25:13–23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005.
 17. Colcombe S., Kramer A.F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003;14(2):125–130. doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430.
 18. van den Brink A.C., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen A.A.M., van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr*. 2019;10(6):1040–1065. doi: 10.1093/advances/nmz054.
 19. Qaseem A., Snow V., Cross J.T.Jr., Forciea M.A., Hopkins R., Shekelle P. et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):370–378. doi: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00008.
 20. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593. doi: 10.1002/14651858.CD005593.
 21. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.
 22. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135–146. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199902)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0.
 23. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333–1341. doi: 10.1056/NEJMoa013128.
 24. van Dyck C.H., Schmitt F.A., Olin J.T. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):428–437. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38.
 25. Kales H., Kim H., Zivin K., Valenstein M., Seyfried L.S., Chiang C. et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):71–79. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030347.
 26. Сычев Д.А., Жучков А.В., Терещенко О.В., Иващенко Д.В. Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2019;11(1):89–95. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95.
 27. Sychev D.A., Zhuchkov A.V., Tereshchenko O.V., Ivashchenko D.V. Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya i psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):89–95. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95.
 28. Reus V., Fochtmann L., Eyler A., Hilty D.M., Horvitz-Lennon M., Jibson M.D. et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543–546. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.173501.
 29. Ettcheto M., Olloquequi J., Sánchez-López E., Busquets O., Cano A., Manzone P.R. et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020;11:344. doi: 10.3389/fnagi.2019.00344.
 30. Patterson C., Feightner J.W., Garcia A., Hsiung G.Y., MacKnight C., Sadovnick A.D. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008;178(5):548–556. doi: 10.1503/cmaj.070796.

Информация об авторе:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Information about the author:

Vladimir A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru