

Побочные эффекты психофармакотерапии у пациентов с синдромом деменции и возможности их коррекции

С.Н. Дума, зав. консультативно-диагностическим отделением, к.м.н., врач-невролог Городского центра по борьбе с деменцией, с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем внутренних болезней

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

Цель исследования. Анализ побочных эффектов лечения нейролептиками у пациентов с синдромом деменции альцгеймеровского типа. Оценка эффективности коррекции побочных эффектов лечения нейролептиками с дополнительным использованием в терапии препарата этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®). **Материалы и методы.** В исследование были включены 150 пациентов с болезнью Альцгеймера с поведенческими и психотическими нарушениями. Средний срок заболевания 4,8 лет. Средний возраст пациентов 79,8±3,2 лет. Все пациенты получали базовую противодементную терапию в течение 2,6±1,4 лет. В течение 4,2±1,2 месяца дополнительно получали нейролептическую терапию. Проведен анализ характера и выраженности новых побочных эффектов с учетом жалоб родственников, осуществляющих уход за больными и данных неврологического осмотра. Проведена сравнительная оценка эффективности в двух группах пациентов по коррекции побочных эффектов терапии нейролептиками на фоне уменьшения их дозировки. В основной группе (n= 76) проводилась дополнительная терапия посредством парентерального введения препарата Мексидол® 5,0–10,0 мл (250–500 мг) № 10–15. В контрольной группе (n= 74) препарат не вводился. Оценка эффективности лечения проводилась по шкале глобального клинического впечатления (CGI-I) после лечения. **Результаты и заключение.** Оценка побочных эффектов, связанных с нейролептической терапией показала, что наиболее частыми и ранними являются обратимые экстрапирамидные нарушения, такие как акатизия и паркинсонизм. Они исчезли при уменьшении дозы нейролептика. При выборе фармакотерапии отдавать предпочтение атипичным нейролептикам в низких дозах. Добавление к терапии этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®) парентерально в дозировке 5,0–10,0 мл (250–500 мг) № 10–15 эффективно (p<0,05) обеспечивает более быструю редукцию побочных эффектов от нейролептической терапии.

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера, деменция, поведенческие и психотические симптомы, нейролептики, Мексидол®

Side effects of psychopharmacotherapy in patients with the syndrome of dementia and the ways of its correction

The purpose of the study. Analysis of side effects of treatment with neuroleptics in patients with the syndrome of dementia of Alzheimer's type. Evaluation of the effectiveness of the correction of side effects of treatment with neuroleptics with the additional use in the treatment of ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol®). Materials and methods. The study included 150 patients with Alzheimer's disease with behavioral and psychotic disorders. The average duration of disease was 4.8 years. The average age of patients was 79.8±3.2 years. All patients received basic anti-dementia therapy for 2.6±1.4 years. Additionally patients were getting neuroleptic therapy within 4.2 ±1.2. The analysis of the character and intensity of the newly appeared side effects was based on the complaints of the relatives who were taking care of patients and results of neurological examination. The comparative analysis of effectiveness of dose-reduction correction of side effects of neuroleptics was performed in two groups of patients. In the main group (n=76) the therapy included of Mexidol® 5.0–10.0 ml (250–500 mg), by parenteral route, No. 10–15. In the control group (n=74) the medicine was not administered. Evaluation of the effectiveness of treatment was based on a scale of Global Clinical Impression (CGI-I) after treatment. The results and conclusion. Side effects associated with neuroleptic therapy included the following most frequent and early appearing: reversible extrapyramidal disturbances such as akathisia and parkinsonism. They disappeared with a dose reduction of the antipsychotic medicine. While choosing pharmacotherapy it's necessary to give preference to low doses of atypical neuroleptics. Additional parenteral therapy with ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol®) 5.0–10.0 ml (250–500 mg) No. 10–15 effectively (p<0,05) provides a more rapid reduction of side effects from neuroleptic therapy.

Key words: Alzheimer's Disease, dementia, psychotic symptoms, antipsychotics, Mexidol®

Психофармакологическая коррекция терапии у больных с синдромом деменции связана с появлением поведенческих нарушений (агрессии, психомоторно-возбуждения, двигательного беспокойства и т.д.) и психотических симптомов (бреда, галлюцинаций). Существует единая точка зрения клиницистов и исследователей о необходимости сохранения осторожного баланса между пользой от купирования этой симптоматики и теми опасностями, которые связаны с применением большинства психотропных препаратов у пожилых людей, страдающих деменцией. При

планировании терапии психотических и поведенческих симптомов важно учитывать особенности возможной реакции пожилых пациентов на психофармакотерапию [1]. Процесс старения характеризуется прогрессирующим снижением функциональных возможностей всех жизненно важных органов и связанных с этим особенностями фармакокинетики в пожилом возрасте (снижение экскреторной способности почек, снижение массы печени и печеночного кровотока, функции гепатоцитов и т.д.) и учащением побочных эффектов. Вследствие этих возрастных изменений назначение

большинства психотропных препаратов пожилым людям следует начинать с низких стартовых доз, с последующим медленным их повышением, что позволит избежать потенциально токсической кумуляции лекарственного препарата. Для пациентов пожилого возраста также характерна множественная соматическая патология и связанная с этим полипрогмазия, поэтому особенно важен предварительный анализ взаимодействий одного лекарственного средства с другим [2, 3]. На фоне дефицита холинергической нейротрансмиттерной системы при болезни Альцгеймера значительно чаще возникают побочные эффекты от применения нейролептиков – нечеткость зрения, задержка мочи, ортостатическая гипотензия, экстрапирамидные расстройства (ятрогенный паркинсонизм, дискинезия), падения с риском возникновения переломов, а также спутанность сознания.

Цели исследования:

1. Анализ побочных эффектов на фоне применения психотропных препаратов (нейролептики) у пациентов с синдромом деменции умеренной степени альцгеймеровского типа

2. Оценка эффективности коррекции побочных эффектов от терапии нейролептиками с дополнительным использованием медикаментозной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®).

Материалы и методы. Проведен анализ побочных эффектов от применения нейролептиков у 150 пациентов с болезнью Альцгеймера с синдромом деменции умеренной степени с поведенческими и психотическими нарушениями. Критерии диагностики синдрома деменции с поздним началом при болезни Альцгеймера соответствовали требованиям МКБ-10 (1995) [4]. Все больные наблюдались на стадии умеренной деменции (по шкале КШОПС не более 19 и не менее 10 баллов). Это были амбулаторные пациенты, направленные на консультацию в городской центр по борьбе с деменцией НИИТПМ-филиал ИЦИГ СО РАН г. Новосибирска и ранее наблюдавшиеся у участкового психиатра или терапевта. Средний срок заболевания 4,8 лет. Средний возраст пациентов $79,8 \pm 3,2$ лет. Все пациенты получали противодементную терапию в течение $2,6 \pm 1,4$ лет. 53 человека получали ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) – ривостигмина пластырь $9,5\text{--}13,3$ мг/сутки (23 пациента) или донепезил – 10 мг/сутки (30 пациентов); 97 человек получали мемантин в дозе 20 мг/сутки. В течение $4,2 \pm 1,2$ месяца все пациенты в связи с появлением поведенческих нарушений (агрессии, психомоторного возбуждения, двигательного беспокойства, насильственных криков и т.д.) и/или психотических симптомов (бреда, галлюцинаций) дополнительно по назначению участкового психиатра получали нейролептическую терапию. Длительность лечения определялась по показаниям участковым психиатром, а также связана с отказом родственников от отмены этих препаратов, которые частично купировали поведенческие и психотические симптомы, из-за проблем ухода за больными. Ретроспективный анализ назначений показал, что рисперидон в дозе от 2–4 мг/сутки получали – 70 пациентов (48,7%); хлорпротиксен в дозе 50–75 мг/сутки – 42 пациента (28 %); раствор галоперидола в каплях от 10–20 кап/сутки – 18 пациентов (12%); тиоридазин 30–75 мг/сутки – 12 пациентов (8%); перициазин

50–70 мг/сутки – 5 пациентов (3,3%). Проведен анализ характера и выраженности побочных эффектов с учетом жалоб осуществляющих уход за больными родственников, на появление и выраженность новых симптомов и оценки неврологической симптоматики неврологом. Проводился анализ обоснованности длительного назначения нейролептических препаратов с учетом заключения терапевта (исключение присоединившейся соматической патологии или ее декомпенсации и/или нежелательных холинолитических эффектов медикаментов). При обнаружении соматической патологии лечение осуществлялось в соответствии со стандартами терапии данного заболевания. Проведен анализ выбора психотропных средств и их замена на атипичные нейролептики в низких дозах, имеющих минимальные антихолинергические и экстрапирамидные побочные эффекты. Продолжение терапии нейролептическими препаратами связано с отказом родственников от полной отмены этих препаратов из-за проблем ухода за больными, имеющих поведенческие нарушения. Приоритет в использовании отдавался рисперидону в дозах 0,5–1 мг/сутки. При отсутствии уменьшения выраженности побочных эффектов в течение 1 месяца нейролептики отменялись. На фоне уменьшения дозировки нейролептика дополнительно основной группе (76 пациентов) проводилась терапия препаратом Мексидол® парентерально в дозировке 5,0–10,0 мл (250–500 мг) № 10–15. Проведена оценка эффективности при сравнении с контрольной группой (74 пациента), которым препарат не вводился. Выбор препарата основан на наличии препарата в стандартах специализированной медицинской помощи (таб. № 1) Существенными преимуществами препарата Мексидол® являются его малая токсичность и большая терапевтическая широта. Препарат практически не обладает побочными эффектами традиционных психотропных и нейропротекторных средств, в частности, не оказывает седативного, миорелаксантного, стимулирующего, эйфоризирующего действия [9]. Применение одного препарата, обладающего несколькими механизмами действия и, что не менее значимо, с минимальным количеством побочных эффектов, крайне важно в лечении пожилых пациентов [3].

Оценка эффективности лечения врачом-исследователем проводилась по шкале глобального клинического впечатления (CGI-I) после завершения терапии: очень хорошее улучшение; хорошее улучшение; минимальные улучшения; нет изменений; минимальное ухудшение. Оценка эффективности лечения по шкале общего впечатления родственника, ухаживающего за больным, проводилась по градациям: существенно улучшилось с момента исследования; улучшилось с момента начала исследования; улучшилось незначительно с момента начала исследования; мало изменилось с момента начала исследования. Проводилась регистрация побочных эффектов. Критериями исключения являлись: лечение антиоксидантами или ноотропами в течение 4-х недель, предшествующих началу терапии препаратом Мексидол®; нестабильные сопутствующие заболевания, требующие лечения изменяющимися дозировками лекарств. Статистическая обработка данных используемых тестов проводилась при помощи компьютерной программы SPSS версия 11.5. Для обработки данных использовались непараметрические критерии Уилкоксона-Манна-Уитни. При

Таблица №1. Мексидол (ГН этилметилгидроксипиридина сукцинат) входит в 16 стандартов первичной и специализированной медицинской помощи в психиатрии и наркологии

№ Приказа МЗ	МЗ дата	Наименование стандарта	ССД, мг	СКД, мг
1621н	28.12.2012	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции при других болезнях, классифицированных в других рубриках	375	45000
1661н	29.12.2012	Стандарт специализированной медицинской помощи при депрессии (рецидив) в стационарных условиях	600	8400
124н	04.09.2012	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при абстинентном состоянии, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	3000
125н	04.09.2012	Стандарт специализированной медицинской помощи при абстинентном состоянии с делирием, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	3000
126н	04.09.2012	Стандарт специализированной медицинской помощи при психотическом расстройстве, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	3000
128н	04.09.2012	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при амнестическом синдроме, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	1200
129н	04.09.2012	Стандарт специализированной медицинской помощи при острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ	300	1500
130н	04.09.2012	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ	300	600
300н	17.05.2016	Стандарт специализированной медицинской помощи при пагубном употреблении психоактивных веществ	300	3000
301н	17.05.2016	Стандарт первичной специализированной медико-санитарной помощи при пагубном употреблении психоактивных веществ	300	3000
302н	17.05.2016	Стандарт специализированной медицинской помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	6300
299н	17.05.2016	Стандарт первичной специализированной медико-санитарной помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	6300
135н	04.09.2012	Стандарт специализированной медицинской помощи при абстинентном состоянии, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	3000
1421н	24.12.2012	Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара	500	21000
1233н	20.12.2012	Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе, с резистентностью, интолерантностью к терапии	500	21000
1400н	24.12.2012	Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе с затяжным течением и преобладанием социально - реабилитационных проблем	500	21000

сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия $p < 0,05$. Различие долей в группе рассчитывалось по критерию χ^2 – Пирсона. Работа выполнена в рамках бюджетной темы № по ГЗ 0324-2018-0002.

Результаты. Оценка побочных эффектов от нейролептической терапии у пациентов с синдромом деменции умеренной степени альцгеймеровского типа показала, что наиболее частыми и ранними являются экстрапирамидные побочные эффекты. Их можно разделить на две основные категории: обратимые эффекты, которые исчезали при уменьшении дозы препарата – у 70 % (105 пациентов), и потенциально необратимые нежелательные эффекты, которые оставались или незначительно уменьшались и после отмены препарата – 30% (45 пациентов). Обратимые экстрапирамидные побочные симптомы: акатизия (А) – 56,2% (59 пациентов) и ятрогенный паркинсонизм (ЯП) 40% (42 пациента). Акатизия – наиболее часто выявляемый симптом, осложнения нейролептической терапии, который проявлялся в виде постоянного беспокойства, пациенту было необходимо постоянно двигаться. Акатизия имела четко выраженную зависимость от дозы любых нейролептиков (как атипичных, так и типичных), она уменьшалась при снижении антипсихотического средства. Ятрогенный паркинсонизм выявлен у 42 пациентов. Ятрогенный паркинсонизм в 94,5 % случаев выявлен при применении типичных нейролептиков, таких как тиоридазин, хлорпротиксен, галоперидол, даже на фоне их низких доз. Признаки ятрогенного паркинсонизма:

тремор, мышечная ригидность, замедление речевой и двигательной активности (акинезия). Ригидность и акинезия одновременно выявлены у 21 пациента. Только акинезию (у 8 пациентов), когда больные двигались замедленно и мало говорили на фоне длительности нейролептической терапии более 1 месяца. У 9 пациентов была выявлено только проявление ригидности как изолированного синдрома. Эти пациенты на фоне продолжительной терапии (более 3-х месяцев) нейролептиками стали значительно медленнее изменять положение тела. Поздняя дискинезия в виде непроизвольных движений, чаще всего – в мышцах лица, рта и языка, рук выявлена у 4 пациентов. У пациентов с поздней дискинезией орофациальные движения наблюдались в 100 % случаев, у 2 пациентов при поздней дискинезии дополнительно дискинезии проявлялась и в руках – это были постоянные движения пальцами. Наиболее высокий риск развития поздней дискинезии отмечен у пожилых пациентов, страдающих диабетом на фоне продолжительной нейролептической терапии (более 2-х месяцев) (Таблица 2).

Для коррекции побочных эффектов нейролептической терапии применяли анализ обоснованности назначения нейролептических препаратов. Проводили тщательное обследование для исключения соматической патологии или ее декомпенсации (инфекция мочевыводящих путей, патология сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, бронхолегочная инфекция и т.п.). Исключали медикаментозную интоксикацию (нежелательные холинолитические эффекты) [1, 5, 6, 7, 8]. При обнаружении соматической

Таблица 2. Распространенность обратимых экстрапирамидных симптомов

Симптом	Абс. число больных (105)	%
Акатизия	59	56,2
Ятрогенный паркинсонизм всего:	42	40
Ятрогенный паркинсонизм В виде ригидности +акинезия	21	59,6
Ятрогенный паркинсонизм в виде акинезии	8	19
Ятрогенный паркинсонизм в виде ригидности	9	21,4
Поздняя дискинезия	4	3,8

патологии лечение осуществлялось в соответствии со стандартами терапии данного заболевания, проводилась медикаментозная коррекция нежелательных явлений холинолитической терапии [1, 8]. Одновременно проводился пересмотр выбора психотропных средств – приоритет в использовании отдавался атипичным антипсихотикам (АА). Они в низких, но клинически эффективных для пожилых пациентов дозах, практически не вызывают экстрапирамидных побочных явлений или, как показал наш анализ 70 пациентов, получавших рисперидон и имевших побочные проявления, они выражены слабо, дозозависимы (более 4 мг/сутки) и носили обратимый характер. Проведенные в последние годы зарубежные мультицентровые исследования по лечению АА (рисперидон, оланзапин и кветиапин) психотических и поведенческих расстройств у больных деменциями подтвердили их высокую эффективность и низкую частоту вызываемых ими побочных эффектов [1, 5, 8]. Была произведена замена типичных нейролептиков (галоперидол, санопакс, неупелтил и хлорпротексен) на АА у 65 пациентов. После коррекции соматического статуса и нейролептической терапии все пациенты были разделены на 2 группы. В контрольной группе пациентов (n=74) проводили снижение дозы АА в 2 раза (так, доза рисперидона уменьшалась до 0,5 мг /сутки). В основной группе пациентов (n=76) с аналогичным снижением дозы АА дополнительно проводилась парентеральная терапия препаратом Мексидол® в дозировке 5,0–10,0 мл (250–500 мг) № 10–15.

Оценка эффективности коррекции терапии в обеих группах пациентов проводилась с использованием шкал глобального клинического впечатления (CGI-I) после лечения по оценке субъективного мнения врача-исследователя и родственника, осуществляющего уход за пациентом через 20 дней. (Таблица 3 и Таблица 4)

Таблица 3. Оценка субъективного мнения врача-исследователя шкал глобального клинического, впечатления (CGI-I)

Оценка – % больных	Основная группа	Контрольная группа	
Очень хорошее улучшение	23,6	5,8	p<0,05
Хорошее улучшение	45,6	15,8	p<0,05
Минимальное улучшение	18,2	42,4	p<0,05
Нет изменений	9	24	p<0,05
Минимальное ухудшение	4	12	p<0,05

Таблица 4. Оценка по шкале общего впечатления(CGI-I) родственника , обеспечивающего уход за пациентом

Оценка – % больных	Основная группа	Контрольная группа	
Сильно улучшилось	12	2	p<0,05
Улучшилось	43,6	20,2	p<0,05
Улучшилось незначительно	26,6	40,4	p=0,05
Мало изменилось	17,8	37,4	p<0,05

Оценка по шкале общего впечатления родственника, обеспечивающего уход за пациентом после коррекции терапии на 20 день. (Таблица 4)

Выводы

1. Оценка побочных эффектов от нейролептической терапии у пациентов с синдромом деменции показала, что наиболее частыми и ранними являются обратимые экстрапирамидные нарушения, такие как А и ЯП. Они хорошо поддаются коррекции и обычно исчезают с уменьшением дозы нейролептика.

2. Перед назначением нейролептиков пациентам с синдромом деменции, психотическими и поведенческими нарушениями необходимо выявлять другие причины обострения соматической патологии, а при выборе фармакотерапии отдавать предпочтение АА в низких дозах.

3. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®) парентерально в дозировке 5,0–10,0 мл (250–500 мг) № 10–15 эффективно (статистически достоверно, p<0,05) обеспечивает редукцию побочных эффектов, вызванных нейролептической терапией.

Литература

1. Лечение поведенческих и психотических симптомов деменции во внебольничных условиях. Методические рекомендации ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии медицинских наук. М., 2012. - 43 с.
2. Путилина М.В. Терапия церебральных инсультов у больных пожилого и старческого возраста с учетом клинических и патогенетических особенностей. Журнал Consilium medicum. 2011; том 13(2):14-187.
3. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. Терапевтический архив, №12, 2013г.; с.11-16.
4. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.»МЕДпресс-информ»;2011., с.26-31.
5. Brown L.J., McGroary S., McClaren L., Starr J.M., Deary I.J., MacLulich A.M. Cognitive Visual Perceptual Deficits in Delirium. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009;80(6):594-599.
6. Руководство по гериатрической психиатрии под редакцией проф. С.И. Гавриловой. - М.: «Путь», 2011. - 380с. Лечение болезней Альцгеймера с использованием новых патогенетически обоснованных подходов. Методические рекомендации. М., Институт проблем управления здравоохранением, 2009. - 32с.
7. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол, основные эффекты и механизмы действия. Психофармакология и биол.(наркологи-я)2001;1:2-12.