Рисперидон при лечении психотических и поведенческих симптомов деменции

И.В.Колыхалов
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Деменция принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых по своим медико-социальным последствиям заболеваний позднего возраста. По данным международных эпидемиологических исследований, деменцией страдает каждый 20-й человек, достигший 65-летнего возраста, и более 1/3 лиц в возрасте старше 85 лет. Те или иные поведенческие и психопатологические симптомы наблюдаются при всех типах деменций. Их появление у пациентов, страдающих деменцией, является наиболее частой причиной их госпитализации [14, 27]. По данным C.Steele и соавт. (1990 г.), при болезни Альцгеймера (БА) психопатологические симптомы представляют гораздо больший фактор риска для госпитализации больных, чем когнитивные нарушения. Агрессия и другие поведенческие симптомы (бесцельная активность, попытки ухода из дома, перебирание вещей) заметно ухудшают качество жизни как самих пациентов, так и ухаживающих за ними лиц [34]. И, наконец, присутствие поведенческих и психопатологических расстройств у больных деменцией статистически достоверно увеличивает расходы на содержание больных [15].

Поведенческие и психопатологические расстройства, сопровождающие развитие деменции на разных этапах ее формирования, имеют место более чем у 80% пациентов с БА на том или ином этапе ее развития [33]. Примерно 50% больных, наблюдающихся в амбулаторных подразделениях специализированных клиник, и 3/4 пациентов, находящихся в домах-интернатах, обнаруживают различные психотические и поведенческие расстройства [16, 34].

Психотические нарушения при БА представлены бредовыми расстройствами и галлюцинациями, которые появляются на фоне деменции. Распространенность бредовых расстройств при кросс-секционных исследованиях составляет 40–65%, галлюцинаций – 10–20% [3, 7]. Наиболее часто бредовые расстройства при БА представлены идеями воровства, преследования, неверности и ошибочной идентификацией членов семьи и местоположения дома. Они отличаются малой продуктивностью и однообразием, что обусловлено прогрессирующим слабоумием, на почве которого они возникают. Бредовые расстройства носят в основном интерпретативный характер, по мере углубления слабоумия они становятся все более отрывочными, скудными и постепенно исчезают.

Из галлюцинаторных расстройств чаще встречаются зрительные, чем слуховые (в 13 и 10% случаев соответственно) [5]. Галлюцинаторные состояния продолжаются короткое время, отличаются также рудиментарным, редуцированным характером.

Депрессивные расстройства при БА обычно возникают в начале заболевания или на протяжении нескольких лет могут предшествовать симптомам когнитивного снижения [6]. Легкие и умеренные депрессивные расстройства более распространены (10–30%), чем тяжелые депрессии [25]. Признаки сниженного настроения у пациентов с БА часто сочетаются с социальной изоляцией, снижением аппетита, нарушениями сна, раздражительностью, ажитацией и тревогой. Они появляются на ранней стадии заболевания, когда есть понимание своей когнитивной несостоятельности. Депрессивные симптомы выявляются более чем у 30% больных [18].

Из поведенческих симптомов наиболее часто наблюдается апатия, агрессия, беспокойство и раздражительность. Наиболее частые проявления собственно поведенческих нарушений у больных с БА – апатия и отсутствие мотивации [26]. Апатия проявляется потерей интереса к повседневной деятельности, увлечениям или социальным обязанностям. При деменции развитие апатии связывают со снижением мозгового кровотока и метаболизма глюкозы в срединных отделах лобных долей [8]. Проявления апатии хорошо поддаются терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы [9].

Агрессия – комплекс симптомов, который приводит к наиболее частому обращению к психиатру. Агрессивные симптомы подразделяются на физическую и вербальную агрессию. Признаки физической агрессии включают удары, толчки, щипки, пинки и т.п., проявления вербальной агрессии – крики, проклятья, словесные оскорбления и т.п. Агрессия наблюдается у 70% больных БА чаще с сенильным типом заболевания и на фоне выраженного когнитивного снижения [36]. Томографические исследования у больных деменцией с симптомами агрессии показали непропорциональное снижение нейрональной активности в лобных и височных областях [20].

Ведение пациентов с поведенческими и психопатологическими симптомами деменции (ППСД) включает широкий диапазон психофармакотерапии и психосоциальной помощи больному и его семье. Подчеркивается необходимость проведения полного диагностического обследования пациентов, тщательного определения этиологии деменции и исключения других возможных причин ППСД, например, лекарственно спровоцированного делирия или побочных эффектов от получаемой терапии.

Необходимость медикаментозного лечения поведенческих нарушений у больных деменцией определяется тяжестью этих расстройств, присутствием тревоги или агрессии, а также угрозой безопасности, возникающей вследствие этого, для больного и опекающего его лица. Большинство случаев агрессии, психомоторного возбуждения, так же как и собственно психотические симптомы деменции требуют назначения психофармакотерапии.

При назначении психофармакотерапии пациентам с деменцией и особенно с БА, кроме того, необходимо

учитывать дефицитарность холинергической нейротрансмиттерной системы, вызванной самим нейродегенеративным церебральным процессом. У пожилых пациентов и, в частности, у больных с деменцией особенно часто возникают нежелательные эффекты от применения психотропных препаратов. К антихолинергическим эффектам относятся запоры, нечеткость зрения, сухость во рту, задержка мочи, ортостатическая гипотензия, заторможенность, экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, дискинезия), а также резкое когнитивное ухудшение или состояние спутанности сознания. Пожилые больные часто склонны к падениям, а лекарственные средства, вызывающие заторможенность, ортостатическую гипотензию, экстрапирамидные симптомы, в значительной мере увеличивают опасность переломов, связанных с падением [30, 32].

До настоящего времени для терапии ППСД используют разные группы психотропных препаратов: нейролептики, антидепрессанты, бензодиазепины, противосудорожные средства.

Нежелательные эффекты присущи всем перечисленным группам препаратов. Так, применение антидепрессантов (особенно трициклических) у пожилых больных с деменцией связано с риском гипотензии и серьезными антихолинергическими эффектами. Анксиолитики (особенно бензодиазепины) могут вызывать чрезмерную седацию и угнетение когнитивных функций или, наоборот, усиливать агрессию и беспокойство. Однако наибольший риск неблагоприятных эффектов у пожилых пациентов с деменцией связан с употреблением нейролептиков. По данным W.Petrie и соавт. (1982 г.), применение нейролептиков сопровождалось нежелательными явлениями у 90% таких больных. R.Barnes и соавт. (1982 г.), изучавшие сравнительную эффективность терапии локсапином и тиоридазином в сравнении с плацебо при лечении поведенческих расстройств у больных с БА и деменцией другой этиологии, отметили побочные эффекты у 45% больных, пролеченных локсапином, и у 33% больных, лечившихся тиоридазином.

Хотя до сих пор четко не определены эффективные и безопасные дозы типичных нейролептиков для лечения ППСД у пожилых больных, общепринятая рекомендация по их применению сводится к предпочтительному использованию низких доз нейролептиков [19, 31]. Однако в ряде случаев низкие дозировки антипсихотиков оказываются недостаточными для лечения психотических расстройств, сопровождающих развитие БА или деменции другой этиологии.

Таким образом, общее мнение большинства исследователей сводится к тому, что самым большим недостатком традиционных нейролептиков при лечении больных с деменцией является высокий риск необратимых или малообратимых экстрапирамидных симптомов, а также периферических и центральных антихолинергических эффектов терапии.

Выбор психотропных средств, имеющих минимальные антихолинергические и экстрапирамидные побочные эффекты, является особенно ответственной задачей, когда речь идет о лечении ППСД у пожилых больных.

Новое поколение антипсихотических препаратов – атипичные антипсихотики – являются значительным вкладом в совершенствование современной антипсихотической терапии деменций. Атипичные антипсихотические препараты имеют значительное преимущество по сравнению с традиционными или типичными нейролептиками, поскольку в низких, но клинически эффективных для пожилых больных дозах они практически не вызывают экстрапирамидных побочных явлений. Атипичные нейролептики воздействуют на более широкий спектр психопатологических расстройств, включая аффективные нарушения, возбуждение, враждебность и собственно психотическую симптоматику, развивающуюся при разных формах деменций. Однако наиболее важно, что в терапевтических дозах они практически не вызывают антихолинергических и экстрапирамидных побочных эффектов.

Рисперидон – первый атипичный антипсихотик с доказанной эффективностью при терапии ППСД у пожилых больных [12, 22].

Рисперидон – селективный моноаминергический антагонист с уникальными свойствами. Он обладает более высоким аффинитетом к серотониновым 5-HT_{2A}, чем к дофаминовым D_2-рецепторам. Рисперидон связывается также с α_1-адренорецепторами и в меньшей степени с H_1-гистаминовыми и α_2-адренорецепторами, но не обладает сродством к холинергическим рецепторам [29]. Установлено, что при использовании низких доз препарат обнаруживал выраженный центральный рецепторный антагонизм к серотониновым 5-HT_{2A}-рецепторам. В то же время антагонизм к дофаминовым D_2-рецепторам носит дозозависимый характер. При применении более высоких доз возросший антагонизм к дофаминовым D_2-рецепторам перекрывает благоприятный эффект препарата в отношении экстрапирамидных симптомов, обусловленный антагонизмом к серотониновым 5-HT_{2A}-рецепторам. Именно этим объясняется установленное в клинических испытаниях дозозависимое увеличение частоты нежелательных экстрапирамидных симптомов рисперидона.

Обнаружено также высокое или умеренно выраженное связывание с другими нейротрансмиттерными рецепторами, что очень важно для оценки переносимости препарата у пожилых людей. Так, блокада α_1-адренорецепторов ответственна за постуральную гипотензию, а с блокадой α_2-адренорецепторов и гистаминовых рецепторов связывают также такие нежелательные эффекты, как сонливость и заторможенность. Для того чтобы избежать гипотензии, доза рисперидона должна титроваться. Напротив, тот факт, что рисперидон не связывается с мускариновыми рецепторами объясняет низкий риск центральных и периферических антихолинергических эффектов, что особенно важно для пациентов с деменцией. Установлено, что рисперидон обнаруживает меньшее сродство с ацетилхолиновыми рецепторами, чем другие атипичные антипсихотики клозапин и оланзапин, а следовательно, он должен иметь еще более низкую, чем у этих препаратов способность вызывать нежелательные антихолинергические эффекты [4].

Возможность использования рисперидона у пожилых больных с психозами и ППСД изучалась как в слепых плацебо-контролируемых, так и в открытых исследованиях.

В первое мультицентровое исследование продолжительностью 12 нед были включены 625 госпитализированных больных БА (составивших 73% от общей когорты больных), а также пациенты с сосудистой (15%) и сочетанной альцгеймеровско-сосудистой деменцией (12%) [22]. Состояние большинства включенных в иследование больных (>95%) соответствовало стадии тяжелой деменции. Исследование выполнялось как двойное слепое плацебо-контролируемое с использованием разных доз рисперидона (от 0,5 до 2,0 мг/сут). К окончанию лечения статистически достоверные различия по выраженности терапевтического эффекта в отношении психотических расстройств и симптомов агрессии (по сравнению с группой больных, получавших плацебо) были установлены только у пациентов, получавших рисперидон в дозе 1,0 и 2,0 мг/сут. Побочные явления, такие как сонливость, периферические отеки и экстрапирамидные симптомы, отмечались достоверно чаще у больных, получавших рисперидон в дозе 2,0 мг/сут. По этой причине авторы исследования пришли к заключению, что наиболее оптимальной, как с точки зрения безопасности препарата, так и его эффективности, для больных с ППСД является доза рисперидона 1,0 мг/сут.

Второе мультицентровое клиническое исследование рисперидона для лечения ППСД было проведено с участием группы из 344 больных деменцией разного генеза [12]. Эффективность рисперидона, применявшегося в дозах от 0,5 до 4,0 мг/сут, оценивали

в сравнении с аналогичными дозами галоперидола и плацебо. Редукция психотических и поведенческих симптомов к моменту окончания терапии оказалась достоверно выше у больных, получавших рисперидон. При этом наибольшие (по сравнению с аналогичными дозами галоперидола) терапевтические эффекты рисперидона наблюдались в отношении симптомов агрессии. Достоверных различий в появлении экстрапирамидных симптомов у больных, леченных рисперидоном и получавших плацебо, не установлено. Экстрапирамидные симптомы у пациентов, пролеченных рисперидоном, были значительно менее выражены, чем у больных, получавших галоперидол.

Объединенный анализ результатов двух указанных исследований показал, что рисперидон достоверно более эффективен, чем плацебо, по всем изучавшимся параметрам. Агрессивное поведение, ажитация, психотические симптомы, бесцельное блуждание, негативизм и сексуально неадекватное поведение редуцировались у больных, получавших рисперидон, в достоверно большей степени, чем у пациентов, получавших плацебо [10].

Рисперидон, кроме того, обнаружил терапевтическую эффективность и при лечении бредовых и галлюцинаторных расстройств у больных с деменцией. По данным исследования R.J.Goldberg и J.Goldberg (1997 г.), у больных, получавших рисперидон в дозе от 0,5 до 1,0 мг/сут на протяжении 6 мес, установлено достоверное уменьшение бредовых и галлюцинаторных симптомов (у 15 из 20 и у 8 из 11 пациентов соответственно). Анализ 41 истории болезни пожилых амбулаторных пациентов с деменцией (из них 78% с БА), которые лечились рисперидоном в средней дозе 1,8 мг/сут, показал частичное (41%) или полное (15%) улучшение в отношении таких симптомов, как возбуждение и психотические расстройства [21].

Характерный для типичных антипсихотиков антагонизм к дофаминовым D_2-рецепторам в нигростриальных структурах в значительной мере определяет появление нежелательных двигательных расстройств экстрапирамидного типа (паркинсонизм, дистония и акатизия) при лечении этими препаратами [24]. Рисперидон же отличается предпочтительностью воздействия на мезолимбические дофаминергические пути [13] и, следовательно, должен в меньшей степени вызывать экстрапирамидные побочные симптомы, чем типичные антипсихотики типа галоперидола.

Проведенные клинические исследования по эффективности и безопасности рисперидона подтвердили это предположение. P.P.De Deyn и I.R.Katz (2000 г.) не нашли достоверных различий между группами больных, получавших рисперидон и плацебо, в зависимости от частоты и выраженности экстрапирамидных симптомов. В группе больных, получавших галоперидол, выраженность экстрапирамидных расстройств, оценивавшихся по шкале экстрапирамидных симптомов, оказалась достоверно большей по сравнению с группой больных, получавших рисперидон. Достоверных различий по частоте экстрапирамидных симптомов между группами рисперидона и плацебо не установлено (15 и 11% соответственно), тогда как их частота в группе принимавших галоперидол оказалась достоверно большей (22%) по сравнению с таковой в группе плацебо.

По данным I.R.Katz и соавт. (1999 г.), частота симптомов паркинсонизма и гипокинезии у больных, получавших рисперидон в дозах 0,5 и 1,0 мг/сут, и в группе плацебо достоверно не различалась. Однако у пациентов, принимавших рисперидон в дозе 2 мг/сут, частота этих симптомов оказалась достоверно выше, чем у больных, получавших плацебо.

Таким образом, рисперидон, применяемый в низких дозах, обнаруживает слабую предрасположенность к экстрапирамидным побочным эффектам. Эти эффекты дозозависимы и при применении низких доз рисперидона отмечаются реже, чем при назначении аналогичных доз типичных антипсихотиков.

Лечение рисперидоном не сопровождалось периферическими антихолинергическими эффектами. Частота таких симптомов, как нарушения зрения, сухость во рту, запоры и задержка мочи у больных, получавших рисперидон, достоверно не отличалась от таковой в группе плацебо [12, 22].

Не было обнаружено и нежелательных антихолинергических эффектов центрального действия в виде усиления когнитивных расстройств. Состояние когнитивных функций пациентов с ППСД оценивалось в ходе клинических испытаний рисперидона по шкале MMSE [22]. По окончании 12-недельного исследования авторы нашли, что суммарная оценка по шкале MMSE в группах больных, получавших рисперидон в дозе 1 и 2 мг/сут, снизилась (на 0,74 и 0,64 балла соответственно), но достоверных различий по этому показателю с группой плацебо выявлено не было.

Проведенная P.De Deyn и I.Katz (2000 г.) сравнительная оценка состояния когнитивных функций (по шкале MMSE) больных, леченных рисперидоном и галоперидолом, показала, что при терапии галоперидолом когнитивные функции больных достоверно ухудшились по сравнению с группой плацебо. Достоверных различий по этому показанию между больными, получавшими рисперидон и плацебо, не выявлено. Изменения средних групповых оценок (по MMSE) у получавших рисперидон, плацебо и галоперидол составили –0,5, +0,5 и –2,1 балла соответственно.

Как известно, при применении антипсихотических препаратов, как типичных, так и атипичных, может увеличиваться масса тела пациентов. Имеются данные о риске повышения массы тела, особенно у подростков, и при назначении им рисперидона [23]. Однако этот нежелательный эффект не отмечен ни в ретроспективных обзорах по лечению рисперидоном пожилых людей [37], ни в уже упомянутых двух больших плацебо-контролируемых исследованиях [12, 23].

Исследование по изучению эффективности и безопасности рисперидона при лечении психотических и поведенческих расстройств у больных с БА, проведенное в Научно-методическом центре по изучению БА и ассоциированных с ней расстройств в НЦПЗ РАМН, соответствовали результатам исследований, проведенных за рубежом [1]. Открытое клиническое исследование было выполнено на 24 больных с БА с поведенческими и психотическими симптомами. Препарат назначали в дозе 0,5 мг/сут не менее чем на 2 дня. Дальнейшее увеличение дозы рисперидона проводилось индивидуально с повышением дозы препарата на 0,5 мг/сут. Оптимальной дозировкой считали 1,0 мг/сут, но при необходимости ее увеличивали до 2 мг/сут. В процессе терапии рисперидоном установлено достоверное улучшение психотических и поведенческих симптомов по шкале BEHAVE-AD начиная с 7-го дня. К окончанию терапии отмечено снижение средней суммарной оценки по шкале BEHAVE-AD на 72,4% по сравнению с началом лечения. Поведенческие и психопатологические симптомы одинаково достоверно редуцировались в процессе терапии как у больных с мягкой и умеренной, так и с тяжелой деменцией. К окончанию терапии достоверная положительная динамика отмечена по всему спектру поведенческих и психопатологических симптомов, а по таким подпунктам шкалы, как «Бредовые и параноидные восприятия», «Нарушение активности», «Агрессивность», «Аффективные нарушения» достоверная редукция симптомов отмечалась уже к 7-му дню терапии.

Нежелательные явления наблюдались у 37,5% больных, пролеченных рисперидоном, однако серьезных случаев не зарегистрировано. Следует отметить, что частота нежелательных явлений у больных, принимавших рисполепт в дозе 1,0 мг/сут, отмечалась в 2 раза реже, чем у получавших препарат в большей дозе (1,5–2,0 мг/сут): у 25 и 50% больных соответственно.

Таким образом, результаты клинических исследований рисперидона, выполненных по специально разра-

ботанной обширной клинической программе, которая была ориентирована на лечение поведенческих и психопатологических расстройств, связанных с деменцией, доказали эффективность и хорошую переносимость этого препарата пожилыми пациентами. Согласно заключению исследователей, рисперидон в дозах 1–2 мг/сут эффективен для лечения психозов и симптомов агрессии у пациентов с БА, сосудистой и сочетанной деменцией.

Рекомендуемая начальная доза рисперидона для лечения ППСД должна составлять 0,5 мг/сут и назначаться не менее чем на 2 дня. В дальнейшем увеличивать дозу рисперидона рекомендуется индивидуально, постепенно, но не более чем на 0,5 мг/сут. Рекомендуемая оптимальная дозировка для лечения пожилых больных с деменцией – 1,0 мг/сут, хотя при необходимости и при хорошей переносимости препарата возможно применение и более высокой дозировки (2 мг/сут).

На основе имеющихся данных можно предположить, что применение этого препарата позволит существенно улучшить состояние пациентов и отсрочить их госпитализацию, а также облегчить уход за ними как на дому, так и в учреждениях для длительного пребывания.

Литература

1. Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Гаврилова С.И. Рисполепт в терапии некогнитивных симптомов болезни Альцгеймера. Псих. и психофармакотер. 2002; 6: 226–9.
2. Ballard C, Saad K, Patel A et al. The prevalence and phenomenology of psychotic symptoms in dementia sufferers. Int J Geriatr Psychiat 1995; 10: 477–85.
3. Barnes R, Veith R, Okimoto J et al. Efficacy of antipsychotic medication in behaviourally disturbed dementia patients. Am J Psychiat 1982; 139: 1170–4.
4. Bhana N, Spenser CM. Risperidone: A review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia. Drugs Aging 2000; 16: 450–71.
5. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. Br J Psychiat 1990; 157: 72–94.
6. Chen P, Ganguli M, Mulsant BH et al. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia. Arch Gen Psychiat 1999; 56: 261–6.
7. Cooper JK, Mingas D, Verma M et al. Psychotic symptoms in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiat 1991; 6: 721–6.
8. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L et al. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. Arch Neurol 1996; 53: 1116–20.
9. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: Anew class of psychotropic compounds. Am J Psychiat 2000; 157: 4–15.
10. De Smedt G, Lemmens P, Wyffels V et al. Clinical expert report of risperidone in the treatment behavioural disturbances in patients with dementia. Beerse: Janssen Research Foundation; 1997. Clin Trial Report. R-64766.
11. DeDeyn PP, Katz IR. Control of aggression in patients with dementia: efficacy and safety of risperidon. Int J Geriatr Psychiat 2000; 15: 14–22.
12. DeDeyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioural symptoms of dementia. Neurology 1999; 53: 946–55.
13. Ereshefsky L, Lacombe S. Pharmacological profile of risperidone. Can J Psychiat 1993; 38 (Suppl. 3): 80–8.
14. Ferris SH, Steinberg G, Shulman E et al. Institutionalization of Alzheimer's disease patients: reducing precipitating factors through family counselling. Home Health Care Services Quarterly. 1987; 8: 23–51.
15. Finkel S. Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). Int J Geriatr Psychiat 2000; 15: 2–4.
16. Finkel SI. The significance of the behavioural and psychological symptoms of dementia. Clinician 1998; 16: 33–42.
17. Goldberg RJ, Goldberg J. Risperidone for dementia-related disturbed behaviour in nursing home residents: a clinical experience. Int Psychogeriatr 1997; 9: 65–8.
18. Gottfries CG. Depression and Alzheimer's disease. In: Robert E, Becker E, Ezio Giacobini E et al. (eds.). Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy. Boston, 1997; 495–9.
19. Gottlieb GL, McAllister TW, Gur RC. Depot neuroleptics in the treatment of behavioural disorders in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 1988; 36: 619–21.
20. Hirano N, Mega MS, Dinov ID et al. Left fronto-temporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. Arch Neurol 1988; 23: 616–20.
21. Irizarry MC, Gbaemi SN, Lee-Cherry ER et al. Risperidone treatment of behavioral disturbances in outpatients with dementia. J Neuropsych Clin Neurosci 1999; 11 (3): 336–42.
22. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE. Comparison of risperidone and placebo for psychosisand behavioral disturbances associated with dementia: a randomized double-blind trial. J Clin Psychiat 1999; 60: 107–15.
23. Kelly DL, Conley RR, Love RC et al. Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. J Child Adolesc Psychopharmacol 1998; 8: 151–9.
24. Lemmens P, Brecher M, Van-Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsycholic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. Acta Psychiair Scand 1999; 99: 160–70.
25. Lyketsos CG, Steele C, Baker L et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease:Prevalence and impact. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9: 556–61.
26. Mega MS, Materman DM, O'Connor S et al. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. Arch Neurol 1999; 56: 1388–93.
27. O'Donnell BF, Drachman DA, Barnes HJ et al. Incontinence and troublesome behaviours predict institutionalization in dementia. Geriatr Psychiat Neurol 1992; 5: 45–52.
28. Petrie WM, Ban TA, Berney S et al. Loxapine in psychogeriatrics: A placebo- and standard-controlled clinical investigation. J. Clin. Psychopharmacol 1982; 2: 122–6.
29. Pickar D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia. Lancet 1995; 345: 557–61.
30. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. N Engl J Med 1987; 316: 363–9.
31. Risse SC, Lampe TH, Cubberley L. Very low-dose neuroleptic treatment in two patients with agitation associated with Alzheimer's disease. J Clin Psych 1987; 48: 208.
32. Salzman C. Treatment of the agitated demented elderly patient. Hosp Commun Psych 1988; 39 (Suppl.): 1143–4.
33. Sweet RA, Pollock BG. New atypical antipsychotics: experience and utility in the elderly. Drugs Aging 1998; 12 (2): 115–27.
34. Tariot PN, Blazina L. The psychopathology of dementia. In: Morris JC, editor. Handbook of dementing illnesses. New York: Marcel Dekker Inc., 1994; 461–75.
35. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB et al. The behavior rating scale for dementia of the consortium to estab ish a registry for Alzheimer's Disease. Am J Psychiat 1995; 152: 1349–57.
36. Tractenberg RE, Weiner MF, Thal LJ. Estimating the prevalence of agitation of community-dwelling persons with Alzheimer's disease. J Neuropsych Clin Neurosci 2002; 14: 11–8.
37. Zarate JrCA, Baldessarini RJ, Siegel AJ et al. Risperidone in the elderly: a pharmacoepidemiologic study. J Clin Psych 1997; 58: 311–7.

Индекс лекарственных препаратов
Рисперидон: ТОРЕНДО (КРКА)