

Лікування деменції в клінічній практиці

Британська асоціація психофармакології (BAP) 2006 року видала перше практичне керівництво щодо застосування лікарських засобів при деменції, яке згодом було перевидано (2011).

Вашій увазі представлено огляд оновленого варіанта рекомендацій BAP (2017), які опубліковані O'Brien et al. у статті «Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology» у виданні *Journal of Psychopharmacology* (2017;31(2):147–168). Переглянуті настанови охоплюють питання діагностики, фармакотерапії, профілактики деменції, де наведено багатофакторні методики медикаментозних та психотерапевтичних інтервенцій щодо корекції когнітивних і некогнітивних проявів захворювання.

За статистичними даними, у Великій Британії деменція вражає близько 800 тис. людей, причому хвороба Альцгеймера (ХА) посідає перше місце серед найпоширеніших причин її виникнення (60 %), після неї за частотою — судинна деменція (15–20 %), деменція з тільцями Леві (10–15 %), лобово-скронева деменція (5 %) та інші рідкісні патології й стани.

Сьогодні основою фармакологічної корекції когнітивного дефіциту при ХА є інгібітори холінергичних рецепторів (донепезил, галантамін, ривастигмін), які ліцензовані для лікування від легкої до середньотяжкої форм захворювання, і мемантин при середньотяжкій та тяжкій формах. Панує загальна думка, що призначення антихолінергічних засобів має бути зведено до мінімуму в пацієнтів із деменцією, особливо перед призначенням холінергічних препаратів. За даними досліджень, антихолінергічний ефект пов'язаний із гіршим когнітивним та функціональним статусом (Ancelin et al., 2006; Fox et al., 2011a, 2011b; Shah et al., 2013a) та підвищеним ризиком розвитку деменції (Gray et al., 2015). Для оцінювання антихолінергічного навантаження фахівцям рекомендовано використовувати загальнодоступні шкали (Cardwell et al., 2015; Salahudeen et al., 2015). Мінімізація негативного впливу має клінічне значення, але щодо прогнозування наслідків зазначених впливів на когнітивний та функціональний стан пацієнтів із деменцією наразі дискусії продовжуються.

Супутні некогнітивні симптоми, які часто називають поведінковими та психологічними симптомами захворювання, здебільшого спостерігають при всіх деменціях. Зумовлюючи дискомфорт у пацієнта та його опікунів, вони є основними чинниками прогнозування інституційного догляду. Багато поведінкових і психологічних симптомів деменції, включаючи ажитацію, агресивність та психози, традиційно лікували нейролептичними (антипсихотичними) препаратами. Проте ймовірність цереброваскулярних побічних ефектів і підвищення рівня смертності змусили шукати альтернативні підходи до лікування вказаних симптомів (наприклад, інгібітори ацетилхолінергичних рецепторів, мемантин), а також звернути увагу на нефармакологічні методи терапії — фізичну активність, терапію музикою та ароматерапію. Корекція поведінкових і психологічних симптомів деменції — досить важке завдання, призначення антипсихотичних препаратів слід уникати через можливість розвитку медикаментозного паркінсонізму та високу ймовірність тяжких і тривалих реакцій гіперчутливості.

У березні 2016 року в Лондоні відбулася спільна зустріч науковців і клініцистів, яких відбирали відповідно до їхнього наукового та клінічного досвіду в сфері лікування деменції, а також запросили осіб, що страждають від цього захворювання. Учасники зібрання на підставі власних

експертних знань фахової літератури надали короткий опис фактичних даних, поєднаних з оглядом найновіших джерел у цій галузі. Було розглянуто відповідні настанови, опубліковані за період до грудня 2015 року, де акцент зроблено на огляді попередніх рекомендацій через призму нових даних, отриманих після виходу останнього видання. Мета цього процесу:

1. Огляд доказових даних клінічного діагнозу деменції та її підтипів і роль досліджень у підвищенні точності діагностики.
2. Оцінювання доказової бази даних щодо ефективності препаратів, які нині застосовують для лікування всіх типів деменції, щоб розробити чіткі рекомендації з клінічної практики.
3. Аналіз доказових даних дієвості терапевтичних засобів для лікування предметних станів, таких як легкі когнітивні порушення або продромальна/доклінічна деменція.
4. Оцінка доказових даних ефективності лікарських засобів, які потенційно затримують або запобігають розвитку деменції, або змінюють її перебіг.

Важливим етапом вибору і розробки методів і механізмів забезпечення достовірності інформації є аналіз процесів її обробки. Під час якого вивчали структуру обробки даних, будували моделі виникнення помилок та їх взаємодії, розраховували ймовірність їх розвитку, виявлення та виправлення для різних варіантів. Рівень доказовості даних класифікований відповідно до стандартних критеріїв і представлено в таблиці 1.

Діагностика та обстеження

Критерії, якими послуговуються для визначення деменції та когнітивних розладів, і надалі залишаються суперечливими. З моменту виходу останньої настанови опубліковано вже п'ятий перегляд Діагностичного і статистичного керівництва з психічних розладів (DSM-5; APA, 2013). Порівнюючи з четвертим виданням (DSM-IV; APA, 2000), наразі відбулися такі ключові зміни:

- а) відмова від термінів «деменція» та «легкі когнітивні порушення» на користь «великий нейрокогнітивний розлад» та «легкий нейрокогнітивний розлад» відповідно;
- б) включення деменції з тільцями Леві (клінічний або легкий нейрокогнітивний розлад із тільцями Леві).

Було висунуто кілька пропозицій щодо перегляду критеріїв ХА, із залученням біомаркерів, спрямованих як на підвищення точності діагностики, так і на виявлення захворювання на ранніх стадіях. Міжнародна робоча група запропонувала критерії ранньої діагностики для первинних ознак ХА (Dubois et al., 2007), які згодом були розширені додаванням продрому ХА (Dubois et al., 2010), а потім ще й методів обстеження для візуалізації амілоїду (Dubois et al., 2014).

Група Національного інституту з проблем старіння та асоціації вивчення хвороби Альцгеймера (NIA-AA) опублікувала нові критерії для діагностики деменції при ХА (McKhann et al., 2011), легких когнітивних порушень при ХА (Albert et al., 2011) і доклінічних форм ХА (Sperling et al., 2011). У межах вказаних критеріїв продром ХА або легкі когнітивні порушення, пов'язані з ХА, належать до раннього (предементного), але маніфестуючого періоду захворювання, тимчасом як доклінічні форми відносять до безсимптомного періоду або стану «підвищеного ризику». Основною підставою згаданих змін слугувало введення міжнародних узгоджених критеріїв для застосування їх під час вибору та стратифікації пацієнтів і при клінічних дослідженнях, але ці критерії все ще потребують валідації та визначення їх клінічної цінності. З моменту виходу останнього керівництва нових переглядів для деменції з тільцями Леві (McKeith et al., 2005) та деменції при хворобі Паркінсона (ХП) (Emre et al., 2007) не проводили, хоча наразі критерії для деменції з тільцями Леві знаходяться на стадії аналітичного огляду.

Майже одночасно зі змінами щодо більш ранньої діагностики при ХА опубліковано критерії для легких когнітивних порушень при ХП (Litvan et al., 2012). Клінічні основи для лобово-скроневої деменції також були оновлені (Rascovsky et al., 2011). Нові критерії чутливі та специфічні для діагностики поведінкового варіанта лобово-скроневої деменції, хоча пов'язані з ним синдроми семантичної деменції та прогресуючої афазії нині класифікують відповідно до нових рекомендацій із первинної прогресуючої афазії (Gorno-Tempini et al., 2011).

Таблиця 1. Категорії доказовості та ступінь рекомендацій

Категорії доказовості причинно-наслідкового зв'язку та призначення лікування	
I	Дані метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), принаймні одне з яких велике, задовільної якості, РКД або нерандомізовані, менші РКД
II	Дані малих, нерандомізованих РКД, щонайменше одне контрольоване дослідження без рандомізації, або дані принаймні одного квазіекспериментального дослідження іншого типу
III	Дані неекспериментальних описових досліджень, таких як неконтрольоване, порівняльне, кореляційне та випадкові контрольні дослідження
IV	Дані з доповідей або думка експертних комітетів та/або клінічний досвід визнаних авторитетів
Категорії доказовості за відсутності причинного зв'язку	
I	Дані з великої репрезентативної вибірки досліджуваних
II	Дані з малої, добре змодельованої, але не обов'язково репрезентативної вибірки
III	Дані з нерепрезентативних опитувань, клінічних випадків
IV	Дані з доповідей або думка експертних комітетів та/або клінічний досвід визнаних авторитетів
Ступінь рекомендацій	
A	Основані безпосередньо на доказових даних I категорії
B	Ґрунтуються на доказових даних II категорії, або екстраполяція рекомендацій із доказовістю даних I категорії
C	Основані безпосередньо на доказових даних III категорії, або екстраполяції рекомендацій із доказовістю даних I або II категорії
D	Ґрунтуються на доказових даних IV категорії, або екстраполяції рекомендацій із доказовістю даних I, II або III категорії

З погляду прогнозування діагнозу система класифікації первинно-прогресуючої афазії має нижчу точність діагностики, і включає в себе клінічні синдроми, які переважно пов'язані з ХА (Mesulam and Weintraub, 2014). Це створює додаткові потенційні проблеми в проведенні та інтерпретації клінічних випробувань медичних препаратів у вказаній царині. Натепер не зареєстровано жодних узгоджених на міжнародному рівні формальних переглядів критеріїв діагностики судинної деменції. Консенсус-групи запропонували певні шаблони, причому деякі з них відверто містять суперечливі поняття, такі як «багатовимірний характер судинних когнітивних порушень» (O'Grien et al., 2003), що можна певною мірою взаємно узгодити за допомогою багатовимірного підходу до клінічних та субклінічних нейрокогнітивних розладів (Sachdev et al., 2014). Рухійною силою для перегляду всіх вищезгаданих питань стали нові дані щодо генетики і біомаркерів, а також необхідність у групуванні пацієнтів на ранніх стадіях захворювання. Відповідно до того, як будуть накопичуватись нові дані в цих галузях, можна очікувати на частіший перегляд підходів до діагностики та лікування вказаних хвороб.

Методи нейровізуалізації та біомаркери спинномозкової рідини

Сьогодні простежується підвищений інтерес до застосування методів візуалізації структур головного мозку та біомаркерів спинномозкової рідини як засобів для ранньої й точної диференціальної діагностики, а також як потенційних маркерів прогресування захворювання, що можуть бути запроваджені на кшталт непрямих показників результатів клінічних випробувань препаратів. Методи візуалізації головного мозку широко вводять у медичну практику при встановленні діагнозу, диференційної діагностики і збору інформації, які свідчитимуть про наявність конкретного підтипу хвороби. Для застосування стандартних діагностичних критеріїв при судинній деменції необхідно мати доказові дані цереброваскулярних змін, які можливо отримати за допомогою різних методів нейровізуалізації (Román et al., 1993). Розвиток фронтально-темпоральної деменції пов'язаний з атрофією лобової частки мозку та передніх відділів скроневої частки з варіабельною (залежно від підтипу) атрофією гіпокампу, що виявляють під час візуалізації структур головного мозку, а також лобово-скроневою гіпоперфузією на однофотонній емісійній комп'ютерній томографії (ОФЕКТ) і зниженим

метаболізмом на позитронно-емісійній томографії з застосуванням фтордезоксиглюкози (ФДГ-ПЕТ). ХА асоційована з атрофією медіальних відділів скроневої частки, зокрема тенторіального отвору і гіпокампу, гіпоперфузією скроневої та тім'яної зон на ОФЕКТ і гіпометаболізмом на ФДГ-ПЕТ.

Ранній початок ХА також пов'язують з атрофією тім'яних та потиличних ділянок. Збереження медіальної скроневої частки при деменції з тільцями Леві стало найвагомішим візуальним маркером, який відрізняє її від ХА, що було підтверджено в патоморфологічних дослідженнях під час аутопсії (Burton et al., 2009). Зазначена деменція асоційована з гіпоперфузією і гіпометаболізмом задніх відділів тім'яної й потиличної ділянки на ОФЕКТ і ФДГ-ПЕТ відповідно (Colloby et al., 2008). За допомогою дофамінергічної ОФЕКТ або ПЕТ можливо відрізнити деменції з тільцями Леві від ХА з 80 % чутливістю і 90 % специфічністю (McKeith et al., 2007; O'Brien et al., 2014). Зниження симпатичного середнього рівня поглинання свідчить про низькі темпи зв'язування метаіодобензилгуанідину (МІБГ) на ОФЕКТ, що було виявлено при ХА і деменції з тільцями Леві. Нині візуалізація із використанням МІБГ під час ОФЕКТ дає змогу відрізнити деменції з тільцями Леві від ХА з 70 % чутливістю і 90 % специфічністю (Yoshita et al., 2015).

Для візуалізації амілоїду ефективною є ПЕТ із застосуванням сполуки C11-PIB, а згідно з останнім керівництвом й інших трифторованих сполук, що ліцензовані для проведення допоміжних обстежень при ХА. Всі препарати вивчали шляхом клінічних досліджень, де позитивний результат сканування на наявність амілоїду прогнозує значну концентрацію амілоїдних бляшок у тканинах головного мозку, що підтверджено під час аутопсії з достовірністю вище 90 % (O'Brien and Herholz, 2015). Хоча зазначений результат можна очікувати як при ранній, так і пізній маніфестації ХА, тому слід вкрай обережно інтерпретувати результати обстежень, оскільки підвищене накопичення амілоїду в головному мозку відбувається і з віком (у 40 % людей, старших за 80 років) і в носіїв алелю Е4 гена АРО-Е (Jansen et al., 2015), а також у понад 50 % пацієнтів із деменцією з тільцями Леві та в літніх осіб з іншими типами деменції (Ossenkoppele et al., 2015).

Співвідношення підвищених рівнів тау-білка в спинномозковій рідині (як загальний, так і фосфорильований тау-білок) і знижених рівнів Аβ1-42 виявилось діагностично ефективним під час диференціації ХА від інших типів деменції (середня чутливість 72 %, середня специфічність 78 %, порівнюючи ХА з іншими видами деменції) (Mitchell, 2009). Однак у мультицентрових дослідженнях отримали значне коливання показників біомаркерів між центрами дослідження, особливо для Аβ-42 (Mattsson et al., 2009), тому перш ніж аналіз на біомаркери спинномозкової рідини буде введено в клінічну практику, слід провести додаткові дослідження для виявлення причин розбіжності показників і стандартизувати їх (Ritchie et al., 2014, 2015). У таблиці 2 наведено резюме оцінки і рекомендацій щодо діагностичної цінності.

Фармакотерапія при Хворобі Альцгеймера

З моменту останнього перегляду наведених рекомендацій не було зареєстровано жодних нових ліків для терапії ХА. Сьогодні є два класи препаратів, затверджених для лікування ХА: інгібітори ацетилхолінестерази (АХЕ) — донепезил, ривастигмін та галантамін і антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартата (NMDA) — мемантин. Препарати, які модифікують перебіг хвороби, досі перебувають на стадії випробувань. Донепезил, ривастигмін та галантамін схвалені для лікування легкої та середньої форм ХА, а мемантин — для середньотяжкої та тяжкої форм ХА. Їх ефективність доведено в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Спочатку рекомендовано призначення комбінованої терапії з використанням ІХЕ, а потім додавання мемантину. Наразі це оптимальний протокол лікування в багатьох країнах, особливо при прогресуючій деменції.

Європейське керівництво ґрунтується на систематичному оцінюванні якості доказових даних, яке було опубліковано і стало першим таким оглядом (Schmidt et al., 2015). Згідно з ним запропоновано застосовувати комбіновану терапію, замість монотерапії інгібіторами АХЕ, у пацієнтів із помірною та тяжкою ХА, але рівень доказовості цих рекомендацій недостатній.

У деяких країнах радять припиняти лікування ІХЕ при прогресуванні ХА в тяжку форму. Актуальною також є проблема збільшення несприятливих наслідків у разі продовження інтервенцій (Gill et al.,

Таблиця 2. Інтервенції щодо оцінки та діагностики

Інтервенція	Рівень доказовості	Рекомендація
Діагностика підтипу деменції	Є доказові дані I рівня, що клінічний діагноз підтипу деменції, відповідно до погоджених міжнародних консенсус-критеріїв, достатньо точний, але деякі з нових критеріїв ще потребують валідазації	A
Використання методів візуалізації структур головного мозку для діагностики	Є доказові дані I рівня, що КТ та МРТ мають застосовувати для виключення іншої патології головного мозку та для допомоги у визначенні підтипу діагнозу	A
	Є доказові дані II рівня, що знаходження атрофії медіальних відділів скроневої частки може допомогти в діагностиці ХА та у диференціації ХА від деменції з тільцями Леві в деяких випадках	B
Застосування методів діагностики ПЕТ та ОФЕКТ	Є доказові дані I рівня, що перфузійна ОФЕКТ із ГМПАО або ПЕТ із ФДГ можуть слугувати для диференціації ХА від СД та ФТД	A
	Є доказові дані II рівня, що ПЕТ із ФДГ краще підходить для діагностики дегенеративних деменцій, ніж перфузійна ОФЕКТ із ГМПАО	B
	Є доказові дані I рівня, що дофамінергічна ОФЕКТ або ПЕТ може допомогти в диференціації деменції з тільцями Леві від ХА	A
	Є доказові дані I рівня, що візуалізація амілоїду за допомогою ПЕТ може виявити пацієнтів із надмірним накопиченням амілоїду в тканинах мозку і тому може бути цінним діагностичним методом при ХА	A
	Є доказові дані I рівня, що МІБГ може слугувати для диференціації деменції з тільцями Леві від ХА	A
Біомаркери ЦСП	Є доказові дані II рівня, що біомаркери амілоїду і тау-протеїну в ЦСП можуть бути корисними при діагностиці ХА; до більш широкого застосування в клінічній практиці необхідна стандартизація та валідація	B

Примітки: ЦСП — цереброспінальна рідина; КТ — комп'ютерна томографія; ФДГ — фтордезоксиглюкоза; ГМПАО — гексаметилпропіленаміноксим; МІБГ — метаіодобензилгуанін; МРТ — магнітно-резонансне томографія; ОФЕКТ — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія; ПЕТ — позитронно-емісійна томографія.

2009). Дані британського дослідження щодо застосування донепезилу і мемантину (DOMINO) при помірній та тяжкій формах ХА засвідчили, що продовження лікування донепезилом (або перехід на мемантин або комбіновану терапію) пов'язане з когнітивними і функціональними перевагами протягом наступних 12 місяців, порівняно з плацебо (Howard et al., 2012). Попередні дані оглядових досліджень, а також зазначений аналіз дають змогу припускати, що фармакотерапія вказаними препаратами може відстрочити надходження пацієнта до закладів догляду (Howard et al., 2015). Результати попередніх порівняльних досліджень не в змозі послідовно продемонструвати будь-які істотні відмінності щодо ефективності між трьома представниками ІХЕ. Основні їх розрізнення полягали саме в частоті виникнення та характері побічних ефектів (O'Brien and Burns, 2011). Значна частина пацієнтів (до 50 %) при переході на інші ІХЕ не тільки добре його переносять, але й мають задовільну терапевтичну відповідь при погній толерантності попередньої терапії, що залишається й надалі актуальним, як і в попередній настанові. У таблиці 3 представлено резюме щодо основних рекомендацій при ХА.

Фармакотерапія при деменції з тільцями Леві

Фармакотерапія деменції з тільцями Леві є однією з найскладніших проблем, що постають сьогодні перед неврологами, психіатрами, геріатрами, сімейними лікарями та іншими спеціалістами. Поєднання когнітивних, психоневрологічних, вегетативних і моторних порушень при вказаній деменції, порівнюючи з ХА, частіше призводить до серйозних функціональних порушень і зниження якості життя. Крім того, баланс між зазначеними розладами ризиком є як у різних пацієнтів, так і при прогресуванні хвороби. Лікування одного з проявів ХА може суттєво погіршувати інші симптоми. Зокрема, терапія психоневрологічних порушень може посилити прояви паркінсонізму, тимчасом як леводопа й інші протипаркінсонічні ліки можуть спровокувати або підсилити психоз.

Таблиця 3. Інтервенції при хворобі Альцгеймера

Інтервенція	Рівень доказовості	Рекомендація
Лікування препаратами ІХЕ та мемантином	Є доказові дані I рівня щодо ефективності ІХЕ в лікуванні ХА легкої й тяжкої форм	A
	Є доказові дані I рівня щодо використання мемантину при ХА середньотяжкої та тяжкої форм	A
	Є доказові дані I рівня, що свідчать про те, що непотрібно завершувати терапію ІХЕ у разі розвитку тяжкої форми ХА	A
Зміна препаратів ряду ІХЕ	Є доказові дані II рівня, які підтверджують користь переходу на інший препарат ряду ІХЕ, при неефективності або поганий толерантності до першого	B
Комбінована терапія	Є доказові дані I рівня, що рекомендують комбінувати препарати ряду ІХЕ та мемантин	B

Для впливу на симптоми захворювання необхідний ретельний, індивідуалізований та орієнтований на кожного окремо пацієнта підхід, залежно від вираженості ознак хвороби та побажань пацієнта, а також осіб, які здійснюють догляд за ним. Нині у вільному доступі є детальні огляди лікування деменції з тільцями Леві (Boot, 2015) та деменції при ХП (ДХП) (Goldman and Weintraub, 2015) і результати метааналізу досліджень (Stinton et al., 2015; Wang et al., 2015). Після оприлюднення останньої консенсус-доповіді щодо деменції з тільцями Леві (McKeith et al., 2005) жодних важливих даних щодо застосування протипаркінсонічних та антипсихотичних препаратів не публікували, а тому попередні рекомендації наразі залишаються незмінними і діючими.

Результати ранніх рандомізованих клінічних досліджень (РКД), що були присвячені ривастигміну, препарату з групи ІХЕ, підтвердили його сприятливий вплив на когнітивні функції при деменції з тільцями Леві (McKeith et al., 2000) та деменції при ХП (Emre et al., 2004), а також позитивний ефект на нервово-психічні симптоми хвороби, такі як галюцинації, апатія, тривога та розлади сну. Щодо мемантину, то наявні дані двох 24-тижневих рандомізованих контрольованих досліджень зі змішаною вибіркою пацієнтів із деменцією з тільцями Леві та ДХП (Aarsland et al., 2009; Emre et al., 2010), результати яких продемонстрували значну позитивну дію препарату на загальне клінічне враження. Але згадані у вибірці ефекти виявились неузгодженими, зважаючи на те, що в одному дослідженні позитивні зміни спостерігались у пацієнтів із деменцією з тільцями Леві, а не з ДХП (Aarsland et al., 2009), а в другому — навпаки (Emre et al., 2010). Значне поліпшення стану після застосування мемантину, порівняно з плацебо, спостерігали в загальній вибірці протягом 24 тижнів у першому дослідженні, але без суттєвого покращення некогнітивних симптомів. Відзначали деякі істотні зміни на краще в пацієнтів із деменцією з тільцями Леві за нейропсихіатричними показниками через 24 тижні, а у хворих на ДХП такого не відбувалось (Emre et al., 2010). Мемантин однаково добре переносився в обох дослідженнях. У таблиці 4 наведено коротку інформацію щодо ступеня рекомендацій при деменції з тільцями Леві.

Фармакотерапія змішаної та судинної деменції

Група судинних деменцій досить гетерогенна, починаючи від великих множинних інфарктів, викликаних емболією, та закінчуючи дифузними змінами в білій речовині мозку, пов'язаними з хронічною гіперперфузією (O'Brien and Thomas, 2015; O'Brien et al., 2003). Сьогодні бракує специфічних ліцензованих для лікування СД препаратів, тому терапевтичні стратегії значною мірою зосереджені на контролі основних кардіо- та цереброваскулярних факторів ризику і супутніх захворювань.

Висунено гіпотезу, що холінергічна дисфункція виникає і при СД, тим самим спонукаючи до застосування ІХЕ і при цьому типі деменції. Однак дані патоморфологічного дослідження засвідчили, що втрата холінергічної функції доведена тільки у хворих на СД з одночасною наявністю ХА. Холінергічна активність фактично може бути збільшеною в пацієнтів із мультиінфарктною

Таблиця 4. Інтервенції при деменції з тільцями Леві

Інтервенція	Рівень доказовості	Рекомендація
Інгібітори холінестерази	Є доказові дані I рівня, що підтримують застосування ривастигміну та донепезилу при деменції з тільцями Леві та деменції при ХП	A
Мемантин	Є доказові дані I рівня, що свідчать про те, що мемантин призводить до загального покращення стану при терапії ДТЛ та деменції при хворобі Паркінсона, але патерни когнітивної та нейропсихологічної відповіді залишаються невизначеними	B

етіологією деменції (Sharp et al., 2009), що підтверджує попереднє припущення про відсутність втрати холінергічних функцій при «ізолюваній» СД (Perry et al., 2005).

Цереброваскулярні фактори ризику мають бути ідентифіковані у всіх пацієнтів із СД. У разі необхідності профілактики повторного інсульту, слід вдаватися до антигіпертензивної терапії, натомість при геморагічному інсульті рекомендовано застосування антиагрегантної або антикоагулянтної терапії, використовуючи антигіпертензивні засоби та препарати для зниження рівня ліпідів крові після ішемічного інсульту (відповідно до національних рекомендацій). Ліки для фармакотерапії деменції включають донепезил, галантамін, ривастигмін і мемантин. Є також деякі відомості щодо застосування німодипіну, гінґко білобі і нафтидрофурилу.

Дані, отримані під час дослідження з ІХЕ, окрім галантаміну, засвідчили поліпшення когнітивних функцій, попри відсутність значного впливу на інші патерни (Erkinjuntti et al., 2002). Так, у 24-тижневому клінічному дослідженні застосування галантаміну зафіксовано значні покращення виконавчих функцій (EXHT25) (Auchs et al., 2007). Як стало відомо, результати одного з оглядів підтвердили, що донепезил фактично викликав аналогічні зміни в когнітивному і глобальному функціонуванні при СД і ХА, але зміни при СД були суперечливі (Passmore et al., 2005).

Н. Kavirajan and L.S. Schneider (2007) провели метааналіз, який включав усі випробування з донепезилом, галантаміном, ривастигміном та мемантином, що порівнювали з плацебо в лікуванні СД. Дані ретроспективного аналізу перших двох досліджень із донепезилом та випробування галантаміну підтвердили, що більш виражене покращення наставало в осіб із кортикальними та мультифокальними ураженнями відповідно, порівняно з групою пацієнтів із переважно субкортикальними вогнищами ураження.

Автори зазначили, що клінічна гетерогенність хворих на СД обмежувала спроби узагальнити та екстраполювати результати випробувань через неможливість визначити ефект лікування конкретних пацієнтів або їх підгруп. У підсумку метааналізу зазначено, що ІХЕ і мемантин можуть призводити до незначних покращень когнітивних функцій у хворих із легкою та помірною формами СД. Проте цих даних недостатньо для підтримки широкого застосування вказаних препаратів при СД. Німодипін має деякі короткострокові позитивні ефекти при СД (López-Arrieta and Birks, 2002) і може чинити сприятливий вплив на показники виконавчої активності за шкалою оцінки психічного стану (MMSE), а також на глобальний рейтинг при підкірковій ішемічній судинній деменції (Pantoni et al., 2005).

В цьому контексті ривастигмін (6 мг/день) порівнювали з німодипіном в одноцентровому сліпому дослідженні, тривалістю 14 місяців. Пацієнти були розділені відповідно до типу ураження на групи: мультиінфарктної СД та підкіркової ішемічної СД.

У групі пацієнтів з підкірковою ішемічною СД ривастигмін не покращував показники за MMSE, але позитивно позначався на показниках Клінічної шкали оцінки тяжкості деменції (CDR), виконавчі функції, психоневрологічні функції, симптоми депресії. Натомість у групі мультиінфарктної СД ривастигмін не чинив жодного впливу на показники MMSE, проте мав позитивний ефект на психоневрологічні функції та симптоми депресії. Всі пацієнти в групі прийому ривастигміну завершили дослідження (Moretti et al., 2008).

Таблиця 5. Інтервенції при судинній деменції

Інтервенція	Рівень доказовості	Рекомендація
Лікування препаратами ІХЕ та мемантином	Є доказові дані I рівня, що свідчать про незначні покращення когнітивних функцій при застосуванні як препаратів ІХЕ, так і мемантину при СД. Проте глобальної користі від їх дії не простежували, а побічні ефекти від ІХЕ (але не мемантину) значно більші, ніж при терапії плацебо. Доказові дані свідчать про те, що ні ІХЕ, ні мемантин не варто призначати особам із судинною деменцією, натомість у пацієнтів із поєднанням СД та ХА вони можуть бути ефективні	A

Таблиця 6. Інтервенції при фронто-темпоральній деменції

Інтервенція	Рівень доказовості	Рекомендація
ІХЕ	Є доказові дані I рівня, що свідчать про те, що ІХЕ не рекомендовані для лікування ФТД	A
СІЗЗС	Є доказові дані II рівня, які підтверджують, що СІЗЗС можуть поліпшити певні аспекти ФТД, але не покращують когнітивну функцію. Необхідні додаткові дослідження	B
Мемантин	Є доказові дані I рівня, що свідчать про те, що мемантин не рекомендований для лікування ФТД	A

Примітка. СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Таблиця 7. Інтервенції при прогресуючому супрануклеарному паралічі

Інтервенція	Рівень доказовості	Рекомендація
Прогресуючий супрануклеарний параліч	Є доказові дані II рівня, які свідчать про те, що натепер нема лікування згаданого захворювання	B

Таблиця 8. Інтервенції при легких когнітивних порушеннях

Інтервенція	Рівень доказовості	Рекомендація
Терапія препаратами ІХЕ та вітаміном Е	Є доказові дані I рівня, що свідчать про те, що препарати ІХЕ та вітамін Е неефективні у зниженні рівня розвитку ХА	A
	Є доказові дані I рівня, що препарати ІХЕ не дієві у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями	A

Церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами і лейкоенцефалопатією (CADASIL) є рідкісною моногенетичною формою підкіркової ішемічної СД. У 18-тижневому контрольованому плацебо подвійному сліпому рандомізованому дослідженні паралельних груп, що приймали 10 мг донепезилу щодня, не було виявлено позитивного ефекту за показниками когнітивної підшкали оцінної шкали порушень при ХА (ADAS-Cog) під час оцінювання первинного результату, але спостерігався виразний лікувальний вплив донепезилу на деякі показники виконавчої функції, клінічна значущість яких була незрозумілою (Dichgans et al., 2008).

У систематичному огляді (von Gunten et al., 2015) зазначено, що гінго білоба (EGb 761) у дозі 240 мг чинить вплив на когнітивну функцію, щоденну активність, поведінкові симптоми, має глобальний клінічний ефект у хворих із деменцією і легкими та помірними поведінковими

симптомами, але ніяк не позначається на якості життя у підгрупі СД. Тому рекомендовано проведення подальших досліджень у цьому напрямі. За підсумками систематичного огляду EGb 761 підтверджено значні позитивні результати у всіх протестованих параметрах у пацієнтів зі змішаною деменцією, але необхідні подальші дослідження в чітко визначених групах.

Існує обґрунтування щодо вивчення ступеня контролю факторів ризику ураження судин головного мозку при підтвердженій змішаній деменції. Так, у нещодавньому РКД продемонстровано, що мультикомпонентне вазотропне лікування з фармакологічними та нефармакологічними впливами не сповільнює темп функціональної або когнітивної деградації у 130 хворих на ХА та серцево-судинні захворювання (Richard et al., 2009). Однак слід зазначити, що деякі із судинних чинників, зокрема АТ, не мали суттєвих розбіжностей між експериментальною і контрольною групами. У таблиці 5 представлено зведені рекомендації при судинній деменції.

Інші форми деменцій

Вказана група розладів включає в себе фронто-темпоральну деменцію (ФТД), первинну прогресуючу афазію (ППА), прогресуючий супрануклеарний параліч (ПСП), кортикобазальну дегенерацію (КБД) та пріонні деменції. Поновлених доказових даних щодо використання ІХЕ при ФТД із моменту оприлюднення останнього керівництва ВАР не зареєстровано. Наявні натепер дані не підтримують залучення до інтервенцій цих препаратів при ФТД (табл. 6). Хоча рівень застосування не за прямим призначенням залишається високим, попри часті випадки розвитку ажитації в пацієнтів із ФТД (O'Brien et al., 2011).

Результати РКД прийому мемантину при ФТД підтверджують недостатню ефективність згаданого препарату (Boxer et al., 2013; Vercelletto et al., 2011). Інтраназальне застосування окситоцину при ФТД є безпечним і добре переноситься, проте потрібні подальші дослідження, щоб оцінити його ефективність (Finger et al., 2015).

Щодо терапії первинно-прогресуючої афазії, то наразі немає чітких та адекватних досліджень, на підставі яких можна формулювати відповідні терапевтичні рекомендації. З моменту останньої заяви ВАР не проводили жодних нових досліджень терапевтичної цінності ІХЕ та коензиму Q10 у лікуванні прогресуючого супрануклеарного паралічу (ПСП). Наявні дані не підтримують їх застосування (табл. 7). Дані найбільшого натепер дослідження ПСП підвели, що давунетид (який має зменшувати тау-фосфорилювання і стабілізувати мікротрубочки) не є ефективним препаратом (Boxer et al., 2014).

З моменту останніх рекомендацій ВАР результати дослідження не засвідчили збільшення виживання пацієнтів при хворобі Крейтцфельда-Якоба (ХКЯ), які отримували акрихін (протималарійний препарат, що зменшує патологічні відкладення пріонних білків *in vitro*) (Geschwind et al., 2013). Доксидиклін не продемонстрував ефективності в лікуванні хвороби ХКЯ (Haik et al., 2014).

Легкі клінічні порушення при хворобі Альцгеймера

Автори керівництва не виявили нових досліджень із позитивними результатами, які б підтверджували необхідність призначення препаратів при продромальних станах, таких як легкі когнітивні порушення (ЛКП). Дані Кокранівського та інших оглядів свідчать про недостатню ефективність інгібіторів АХЕ (Birks and Flicker, 2006; Loy and Schneider, 2006), неоднозначні висновки отримано щодо пірацетаму (Flicker and Grimley Evans, 2001), а також немає доказових даних на користь впливу ноотропів (табл. 8).

Також бракує даних досліджень щодо застосування мемантину при ЛКП. Під час інших досліджень, які включали аналіз дієвості вітаміну Е і протизапальних препаратів (рофекоксиб) при ХА, отримано негативні результати.

Підготував **Олександр Ячнік**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.bap.org.uk