

Рекомендації щодо фармакотерапії деменції

Деменція являє собою прогресувальне, незворотне зниження рівня інтелектуального функціонування, погіршення пам'яті, що супроводжуються розладами емоційно-особистісної сфери. До вашої уваги представлено стислий огляд рекомендацій із фармакотерапії вказаної патології, які розроблені Національною службою охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2019). Метою документа є сприяння оптимальному призначенню препаратів для лікування деменції, що ґрунтується на доказових даних та підтримці наявних нині протоколів ведення таких пацієнтів. Розглянуто стратегії лікування найпоширеніших підтипів деменції, зокрема деменції при хворобі Альцгеймера, судинної деменції, деменції з тільцями Леві та деменції при хворобі Паркінсона.

До основних клінічних особливостей деменції належать порушення поведінки, розуміння, мислення, мовлення й когнітивних функцій, а також погіршення настрою. Є різні підтипи захворювання, лікування яких відповідно різниться. Автори настанов зауважують, що лише фахівці, які здійснюють огляд таких пацієнтів (психіатри, неврологи, лікарі з відповідним рівнем знань у цій галузі), мають встановлювати діагноз деменції, оцінювати, наскільки пацієнт готовий до лікування, та розпочинати його в разі потреби. Як правило, така терапія передбачає застосування інгібіторів ацетилхолінестерази (АХЕ) або антагоніста рецепторів N-метил-D-аспартата (NMDA) мемантину. Пацієнтам з установленним діагнозом хвороби Альцгеймера (ХА), які вже приймають інгібітори АХЕ, лікарі первинної ланки можуть призначити мемантин без попередньої консультації фахівця.

Близько 50 % пацієнтів, які застосовують інгібітори АХЕ, також приймають антихолінергічні засоби. Проте останні можуть зводити нанівець дію інгібіторів АХЕ, зумовлюючи когнітивні порушення, сплутаність свідомості й падіння, впливати на клінічний перебіг хвороби та стати чинником ризику розвитку психотичного стану. Тому слід ретельно обґрунтувати необхідність приймання антихолінергічних засобів, перш ніж призначати їх для терапії деменції. Для оцінювання впливу всіх використовуваних препаратів потрібно знати точний анамнез захворювання. Крім того, деменція при ХА, судинна деменція та хвороба Паркінсона (ХП) роблять мозковий гематоенцефалічний бар'єр більш проникним для ліків, що нерідко призводить до підвищення ймовірності виникнення ускладнень. У таблиці 1 наведено перелік препаратів для безпечного призначення, а також тих, застосування яких слід уникати в разі певних клінічних станів, що супроводжують деменцію. Перелік антихолінергічних засобів відповідно до рівня можливого впливу на когнітивні функції, оціненого за шкалою ACBS, наведено в таблиці 2.

Деменція при хворобі Альцгеймера

Деменція при ХА є найпоширенішим типом захворювання, яке зумовлене загибеллю нейронів мозку. Часто разом із медично обґрунтованими оцінками, як-от клінічне інтерв'ю з пацієнтом (особиста інформація, дані анамнезу), тяжкість ХА можна визначити за допомогою різних заходів. Установлюючи ступінь захворювання та потребу в лікуванні, фахівці не мають покладатися на результати аналізу когнітивних функцій у тих випадках, коли це недоцільно. Такі ситуації включають наявність когнітивних проблем у пацієнта через погіршення оперативної пам'яті, сенсорні порушення, мовленнєві чи інші труднощі у спілкуванні, рівень освіти тощо. В такому разі слід оцінити необхідність початку та продовження інтервенцій за допомогою іншого прийнятного методу. Критерії оцінювання відповіді на терапію та базові показники мають бути чітко зазначені в медичній документації.

Таблиця 1. Перелік препаратів для безпечного призначення пацієнтам із деменцією

Симптоми	Клас препаратів	Препарати, призначення яких слід уникати	Рекомендовані препарати
Часте сечовипускання	Антихолінергічні препарати, що застосовують при гіперактивному сечовому міхурі	Оксибутинін Толтеродин	Троспій Соліфенацін (якщо інші препарати недоступні; слід пам'ятати про можливе порушення когнітивних функцій) Дарифенацін
Затримка сечовипускання	α-блокатори	Бракує даних щодо впливу на когнітивні функції	
Діарея	Лоперамід	Антихолінергічні засоби низької ефективності Немає даних щодо впливу препаратів на когнітивні функції, однак вони можуть посилювати їх пригнічення в разі застосування разом з іншими антихолінергічними засобами	
Закреп	Послаблювальні засоби	Бракує доказових даних, що послаблювальні засоби мають негативний ефект на когнітивні функції	
Нудота/блювання	Протиблювотні засоби	Гіосцину гідробромід Циклізин Метоклопрамід Прохлорперазин	Домперидон Антагоністи серотонінових 5HT ₃ -рецепторів
Гастроінтестинальні симптоми	Спазмолітики	Атропіну сульфат Дицикловерину гідрохлорид	Гіосцину бутилбромід Альверин Мебеверин Олія перцевої м'яти
Гіперсалівація	Антихолінергічні засоби	Гіосцину гідробромід	Пірензепін Атропін у формі очних крапель (сублінгвально або для промивання ротової порожнини)
Астма / ХОЗЛ	Бронхолітики		β-агоністи Інгаляційні форми антихолінергічних засобів (немає даних щодо впливу на когнітивні функції) Теофілін
Міастенія гравіс	Інгібітори АХЕ з периферичною активністю (наприклад, неостигмін, піридостигмін)	Можуть посилити холінергічні побічні ефекти центральних інгібіторів АХЕ (наприклад, донепезилу) в пацієнтів із деменцією: підвищений ризик нудоти/блювання тощо	
Біль	Аналгетики	Кодеїн Трамадол Метадон Фентаніл Морфін (застосовувати з обережністю через підвищений ризик когнітивних порушень та інших побічних ефектів)	Парацетамол Оксикодон Бупренорфін Топічні НПЗП (за потреби)
Алергічні симптоми	Антигістамінні засоби	Хлорфенамін Прометазин Гідроксизин Циклізин (та інші препарати 1-го покоління)	Лоратидин Цетиризин Фексофенадин (та інші препарати 2-го покоління)

Симптоми	Клас препаратів	Препарати, призначення яких слід уникати	Рекомендовані препарати
Гіперліпідемія	Статини		Усі препарати безпечні, хоча аторвастатин і правастатин рідше проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр
Артеріальна гіпертензія	Антигіпертензивні засоби	β-блокатори	Блокатори кальцієвих каналів Інгібітори АПФ Блокатори рецепторів ангіотензину (всі препарати можуть поліпшувати когнітивні функції)
Інфекції	Антибіотики	Наявні дані про розвиток делірію, переважно при застосуванні хінолонів та макролідів Зважаючи на важливість лікування інфекцій, слід застосовувати найбільш прийнятний антибіотик	

Примітки: ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати; інгібітори АПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Адаптовано згідно з Pharmacological Management of Dementia. NHS, 2019.

Лікування

Терапією першої лінії при ХА легкого ступеня тяжкості є інгібітор АХЕ донепезил (якщо не показано інше), другої — за непереносимості донепезилу — інший інгібітор АХЕ. У разі якщо препарати зазначеної групи погано переносяться, слід припинити терапію та переглянути стратегію лікування, можливо, пацієнт відповідає критеріям помірної ХА. За наявності ХА помірною ступеня тяжкості варіантом терапії першої лінії також є донепезил (якщо не показано інше), другої — за непереносимості донепезилу — інший інгібітор АХЕ. Якщо вони протипоказані або погано переносяться, доцільно розглянути призначення мемантину. Для пацієнтів з установленим діагнозом, які вже приймають інгібітори АХЕ, можливе застосування мемантину як додаткового засобу терапії. Для осіб із тяжким ступенем ХА, якщо вже призначено інгібітори АХЕ, лікування першої лінії передбачає використання мемантину додатково. Якщо медикаментозне лікування не призначене або поточна терапія інгібіторами АХЕ неефективна, варто розглянути призначення мемантину. Приймання інгібіторів АХЕ слід продовжувати, лише якщо лікування є корисним для пацієнта. У разі непереносимості мемантину, або коли його застосування не приводить до поліпшення стану, терапевтичні заходи необхідно припинити.

Рекомендації щодо призначення інгібіторів АХЕ донепезилу, ривастигміну, галантаміну та антагоніста NMDA-рецепторів мемантину для терапії деменції при ХА наведено в таблиці 3.

У разі призначення інгібіторів АХЕ лікування, як правило, потрібно починати з препарату найнижчої вартості. Зважаючи на профіль небажаних явищ, очікування стосовно прихильності до терапії, супутні захворювання, ймовірність взаємодій ліків і профіль дозування, доцільно розглянути альтернативний інгібітор АХЕ. Автори настанов зазначають, що приймання одного інгібітора АХЕ може бути асоційовано із поганою переносимістю, тоді як інший може переноситися добре. Це пов'язано з різною фармакодинамікою лікарських засобів. За даними Кокранівського огляду, донепезил може дещо краще переноситися, ніж ривастигмін або галантамін. У разі припинення лікування користь від застосування інгібіторів АХЕ може зникнути. Навіть за відновлення терапевтичних заходів досить раніше досягнутого ефекту повністю не завжди вдається. Через непереносимість одного інгібітора АХЕ перш ніж розпочинати лікування іншим препаратом, потрібно припинити використання попереднього засобу до зникнення побічних реакцій. Перехід на мемантин теж можливий за цією схемою або одразу — за недостатньої ефективності інгібітора АХЕ. Підтримувальне лікування можна продовжувати доти, доки воно буде корисним для пацієнта. Не варто припиняти терапію деменції

Таблиця 2. Перелік антихолінергічних засобів відповідно до рівня можливого впливу на когнітивні функції за шкалою ACBS

Препарати без бальної оцінки через обмежену кількість даних	Препарати з бальною оцінкою 0	Препарати з бальною оцінкою 1	Препарати з бальною оцінкою 2	Препарати з бальною оцінкою 3		
Алендроновая кислота	Верапаміл	Алпразолам	Венлафаксин	Аміодарон	Амантадин	Алімемазин (тримепразин)
Алопуринол	Зопіклон	Амлодипін	Вальпроат	Арипіпразол	Дезипраміл	Амітриптилін
Анастрозол	Зотепін	Амоксицилін	Варфарин	Бромокриптин	Дицикловерин (дицикломін)	Атропін
Апіксабан	Раміприл	Ацетилсаліцилова кислота	Зипразидон	Гідроксизин	Дименгідри-нат	Бензтропін
Баклофен	Ривароксабан	Атенолол	Золпідем	Діазепам	Дифенгідри-нат	Гіосцину гідробромід
Бісопролол	Спіронолактон	Аторвастатин	Луразидон	Домперидон	Дизопіраміл	Дотипін
Буметанід	Тамоксифен	Бупропіон	Мелоксикам	Ілоперидон	Кветіапін	Доксепін
Гідрокодон	Топірамат	Габапентин	Метоклопра-мід	Літій	Левоме-промазин (метотриме-празин)	Іміпрамін
Дабігатран	Тизанідин	Гліклазид	Метопролол	Міртазапін	Перфеназин	Клемастин
Дексаметазон		Галоперидол	Моклобемід	Перфеназин	Преднізолон	Кломіпромін
Декстропро-посифен		Дарифенацин	Морфін	Сертиндол	Сертралін	Клозапін
Дигоксин		Диклофенак	Напроксен	Соліфенацин	Пароксетин	Лофепрамін
Еритроміцин		Дилтіазем	Омепразол	Темазепам	Петидин	Нортриптилін
Ірбесартан		Еналаприл	Парацетамол	Фентаніл	Пімосид	Орфенадрин
Каптоприл		Ентакапон	Пантопрозол	Флуоксетин	Прохлорпе-разин	Оксібутинін
Карбімазол		Ібупрофен	Правастатин	Флуфеназин	Промазин	Проциклідин
Карведилол		Кеторолак	Пропранолол	Хінідин	Пропантелін	Прометазин
Кларитро-міцин		Клопідогрель	Рабепразол	Циталопрам	Толтеродин	Тригекси-фенідил (бензексол)
Клоназепам		Ламотриджин	Ранітидин		Трифлуопе-разин	Триміпрамін
Кодеїн		Леводопа	Рисперидон		Хлорфенамін	Хлорпромазин
Колхіцин		Лізиноприл	Розіглітазон			Ципрогепта-дин
Лансопрозол		Лоперамід	Симвастатин			
Леветираце-там		Лоратадин	Теофілін			
Метформін		Лоразепам	Тироксин			
Метокарбамол		Лозартан	Трамадол			
Метотрексат		Фексофена-дин	Тразодон			
Нітрофуран-тоїн		Флувоксамін	Триметоприм			
Окскарбазепін		Фуросемід	Троспій			
Оксикодон		Хлордіа-зепоксид				
Прегабалін		Цефалексин				
Фенітоїн		Цетиризин				
Флавоксат		Циметидин				
Хлорталідон		Ципро-флосацин				

Примітка. ACBS — шкала оцінювання тяжкості впливу антихолінергічних засобів на когнітивні функції; більша кількість балів відповідає тяжчим порушенням.

Адаптовано згідно з Bishara D. et al. *Int J Geriat Psych*, 2016.

Таблиця 3. Рекомендації щодо призначення лікарських засобів для лікування деменції при хворобі Альцгеймера

Клас	Препарат	Доступна форма випуску	Інструкції щодо дозування	Небажані явища та застереження
Інгібітори АХЕ	Донепезил (інгібітор АХЕ)	Таблетки, дисперговані таблетки	Початкова доза 5 мг вранці впродовж чотирьох тижнів, із подальшим підвищенням до стандартної (максимальної) терапевтичної дози 10 мг/добу; приймати з їжею	Діарея, нудота, головний біль, ажитація, синкопе Слід пильнувати при виразковій хворобі, астмі, ХОЗЛ та синдромі слабкості синусового вузла
	Ривастигмін (інгібітор АХЕ та БХЕ)	Капсули, рідина	Початкова доза 1,5 мг двічі на день, збільшуючи на 1,5 мг двічі на добу з інтервалом не менш ніж 2 тижні до стандартної (максимальної) терапевтичної дози 6 мг двічі на день	Анорексія, запаморочення, нудота, блювання, діарея Швидкість і ступінь всмоктування залежать від їжі Слід пильнувати при виразці шлунка, астмі, ХОЗЛ та синдромі слабкості синусового вузла (гастроінтестинальні побічні ефекти при застосуванні пластиру зменшуються)
		Трансдермальний пластир	Початкова доза — пластир 4,6 мг/добу щодня протягом чотирьох тижнів, потім можна збільшити до 9,5 мг/добу Підвищення дози до 13,3 мг/добу через 6 місяців може призвести до зниження когнітивних функцій. <i>Переключення:</i> з 3–6 мг/добу перорально = 4,6 мг/добу; ≥ 9 мг перорально = 9,5 мг/добу	
Галантамін (агоніст нікотинічних ацетилхолінових рецепторів)	Таблетки негайного вивільнення, рідина	Початкова доза 4 мг двічі на день протягом чотирьох тижнів, далі збільшувати до 8 мг двічі на добу впродовж чотирьох тижнів; стандартна (максимальна) терапевтична доза — 12 мг двічі на день	Нудота, блювання, зниження апетиту, анорексія, синкопе Слід пильнувати при виразковій хворобі, астмі, ХОЗЛ та синдромі слабкості синусового вузла	
	Капсули модифікованого вивільнення	Початкова доза по 8 мг/добу протягом чотирьох тижнів, далі збільшувати на 8 мг що чотири тижні до стандартної (максимальної) терапевтичної дози 24 мг/добу		
Антагоніст NMDA-рецепторів	Мемантин	Таблетки, спрей, таблетки для розсмоктування, розчинні таблетки	Початкове дозування 5 мг/добу протягом семи днів, потім збільшувати на 5 мг щотижня до максимальної дози 20 мг/добу	Сонливість, запаморочення, головний біль Слід пильнувати при печінковій недостатності та епілепсії/судомах

Примітки: БХЕ — бутирилхолінестераза; ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень.

Адаптовано згідно з Pharmacological Management of Dementia. NHS, 2019.

Таблиця 4. Повторне титрування препаратів у разі пропуску прийому дози

Препарат	Період переривання терапії	Дії
Донепезил	≤ 7 днів	Відновити лікування у тому самому дозуванні
	7 днів	Повторно титрувати від 5 мг щодня
Ривастигмін (капсули та пероральний розчин)	≤ 3 днів	Відновити лікування у тому самому дозуванні
	3 днів	Повторно титрувати з дози 1,5 мг двічі на день
Ривастигмін (трансдермальний пластир)	≤ 3 днів	Відновити лікування у тому самому дозуванні
	3 днів	Повторно титрувати від 4,5 мг/добу
Галантамін (пероральний розчин, таблетки або капсули XL)	≤ 7 днів	Відновити лікування у тому самому дозуванні
	7 днів	Повторно титрувати від 8 мг/добу (4 мг двічі на день — пероральний розчин або таблетки, 8 мг/добу — капсули XL)

Адаптовано згідно з Pharmacological Management of Dementia. NHS, 2019.

при ХА інгібіторами АХЕ лише через тяжкість захворювання. Зазвичай проведення електрокардіографії перед призначенням препаратів не потрібне. Однак за наявності будь-яких чинників ризику в пацієнта або розвитку брадикардії це дослідження є обов'язковим. Доцільно також проводити вимірювання частоти серцевих скорочень. Можливо, навіть знадобиться перевірити функцію нирок за підозри у хворого ниркової недостатності, перш ніж розпочати лікування мемантином. Оскільки цей стан може спричинити обмеження максимально дозведеного дозування вказаного засобу.

Моніторинг. Користь лікування здебільшого аналізують через три місяці. Така оцінка не може свідчити про те, як хвороба прогресує за відсутності застосування препаратів, але дає змогу дійти певних висновків щодо відповіді пацієнта на терапевтичні заходи. Близько половини осіб, які приймають медикаменти, мають повільніше зниження рівня когнітивного функціонування порівняно з тими, хто не отримує лікування.

За відсутності відповіді на терапію її слід припинити. Оцінювання когнітивного профілю можна повторити через 4–6 тижнів після відміни інтервенцій для визначення ступеня погіршення стану пацієнта. Якщо впродовж цього періоду спостерігається суттєве погіршення симптомів, варто розглянути можливість відновлення терапії.

Продовження терапії. Лікування потрібно продовжувати лише за очевидної користі щодо зменшення загальних, когнітивних, функціональних або поведінкових порушень. Необхідним є регулярний огляд пацієнтів, які продовжують лікування, із усебічним оцінюванням їхнього стану. Терапію має переглядати група фахівців та/або лікар загальної практики відповідно до місцевих узгоджених протоколів щодо продовження лікування. Важливо брати до уваги думку осіб, які доглядають таких хворих, стосовно стану останніх при наступному спостереженні. До того ж потрібний ретельний контроль за побічними ефектами, пов'язаними із застосуванням медикаментозних препаратів. Слід обговорити з пацієнтом та його доглядальником це питання. Якщо небажані явища є серйозними чи нестерпними, слід переглянути лікування.

Судинна деменція

За статистикою, судинна деменція становить приблизно 10–50 % випадків деменцій. Це захворювання викликане ішемічним ураженням мозку і характеризується переважно виконавчою дисфункцією. Нині можливості лікування судинної деменції вкрай обмежені та зосереджені на контролі основних чинників ризику цереброваскулярних хвороб. Для лікування зазначеної

патології сьогодні у Великій Британії немає ліцензованих препаратів. Бракує також переконливих доказових даних про те, що терапія гіперліпідемії статинами або прийом ацетилсаліцилової кислоти для запобігання тромбоутворенню чинить вплив на частоту виникнення судинної деменції чи прогресування захворювання. Деякі відомості дають підстави припустити наявність незначних клінічних ефектів щодо когнітивних функцій при застосуванні інгібіторів АХЕ та мемантину. Проте належних даних для широкого використання цих препаратів при судинній деменції недостатньо.

Варто додати, що впевнено діагностувати судинну, змішану деменцію або деменцію при ХА неможливо. Це пояснює, чому деякі інгібітори АХЕ є дієвими у певних випадках судинної деменції. Отже, чітких рекомендацій щодо лікувальної стратегії немає. Тому при призначенні лікування варто віддавати перевагу препаратам із найменшим впливом на когнітивні функції.

Деменція змішаного типу

Деменція може мати змішану природу, тобто характеризуватися змішаними когнітивними порушеннями. Це, наприклад, ХА та судинна деменція або ХА та деменція з тільцями Леві (ДТЛ). Таких пацієнтів необхідно лікувати відповідно до стану, який вважають основною причиною розвитку деменції.

Деменція з тільцями Леві та деменція при хворобі Паркінсона

Сьогодні ДТЛ становить близько 15–25 % випадків деменції. Для цього захворювання характерна флуктуація симптомів, а саме когнітивних розладів, ранні та стійкі зорові галюцинації, спонтанна рухова активність, падіння та синкопе. Також ДТЛ нерідко супроводжується підвищеною чутливістю до антипсихотичних та антихолінергічних засобів.

Із нейробіологічного погляду ДТЛ і деменції при ХП не відрізняються. Використання інгібіторів АХЕ для лікування ДТЛ є дискусійним питанням. За Кокранівськими даними, наразі бракує переконливих доказів ефективності їхнього застосування. Також у межах порівняльного дослідження не підтверджено чітких переваг одного інгібітора АХЕ над іншим. Установлено, що терапія мемантином є помірно корисною щодо поліпшення поведінкових симптомів і загального клінічного статусу. Однак варто пильнувати, оскільки є відомості про те, що стан деяких пацієнтів у разі його приймання може погіршуватися.

Ривастигмін — єдиний ліцензований інгібітор АХЕ для терапії деменції при ХП, інші препарати згаданої групи використовуються поза показаннями. Тож ривастигмін або донепезил (не затверджений до застосування) належать до засобів лікування першої лінії. У легких та помірних випадках, якщо під час приймання ривастигміну чи донепезилу наявна погана переносимість, доцільно розглянути галантамін.

Легкі когнітивні порушення

Фахівці припускають, що легкі когнітивні порушення (ЛКП) являють собою доклінічну стадію деменції. Так, у 50 % осіб із ЛКП пізніше розвивається деменція. Кокранівський огляд, який проводили з метою вивчення безпеки та ефективності інгібіторів АХЕ при ЛКП, виявив замало доказових даних, що підтверджують їхню здатність впливати на прогресування деменції або результати когнітивних тестів. До того ж використання цих препаратів супроводжувалося підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, тому вони не рекомендовані для терапії ЛКП. Тобто у межах лікувальної тактики слід віддавати перевагу медикаментам із найменшим антихолінергічним навантаженням.

Рекомендації щодо повторного титрування дозувань лікарських засобів у разі пропуску прийому препарату представлено в таблиці 4.

Підготувала Олена Коробка

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.nhs.uk*