

СУЧАСНІ АСПЕКТИ діагностики та лікування деменції

А. В. Демченко,
Запорізький державний медичний університет,
Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка», м. Запоріжжя;
Дж. Н. Аравицька,
Комунальне неприбуткове підприємство «Приазовська центральна районна лікарня»,
с. м. т. Приазовське

*Дементним ми називаємо всякого,
хто перестає справлятися з життям
внаслідок зниженої працездатності інтелекту.
Ейген Блейлер*

Деменція є однією з провідних причин інвалідизації населення та характеризується різноманітністю нейропсихіатричних симптомів.

За останні десять років досягнення клінічної неврології в царині діагностики та лікування нейродегенеративних і цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) активізували інтерес до проблеми порушення когнітивних функцій як однієї з найчастіших неврологічних симптомів [1, 2, 4, 5, 7, 8]. Тенденція до збільшення тривалості життя, економічне зростання, підвищення якості медичного обслуговування, розвиток мультидисциплінарного підходу зумовили інтеграцію цієї проблеми у сферу інтересів не лише неврологів та психіатрів, а й лікарів загальної практики, геріатрів і терапевтів [6, 9, 10].

Поширеність деменції

На сьогодні нагальність проблеми деменції спричинена також зростанням поширеності як цереброваскулярної патології, так і нейродегенеративних хвороб [1, 3, 20].

Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 2017 р. кількість пацієнтів із деменцією становила 47,5 млн, тоді як, за прогностичними даними, до 2030 р. цей показник збільшиться в 1,6 раза — до 75,6 млн [52]. Згідно з результатами метааналізу європейських популяційних досліджень, нині поширеність деменції в популяції становить 6,4 %, зокрема 4,4 % — деменції при хворобі Альцгеймера (ХА) і 1,6 % — судинній деменції [19, 29, 32, 38]. До того ж зі збільшенням віку на кожні п'ять років поширеність деменції подвоюється, сягаючи близько 1 % серед осіб віком 65–69 років і 30 % — серед осіб віком від 90 років [52].

Патогенез та діагностика

Основною причиною, що призводить до розвитку синдрому деменції (DSM-5) є низка вік-залежних патологій. Відповідно до даних наукових досліджень, із-поміж усіх випадків деменції частка цієї патології при ХА становить 30–70 % [1, 3, 19, 29, 44], а судинних деменцій — 5–25 % [1, 2, 4]. Клініцисти фіксують усе більше даних щодо високої поширеності саме змішаної форми деменції. Хоча в літературі представлено лише невелику

кількість даних епідеміологічних досліджень про змішану деменцію, частота якої, за різними даними, коливається в межах 15–40 % [5, 6]. Зокрема, близько 10 % припадає на лобово-скроневу дегенерацію, деменцію з тільцями Леві, деменцію при хворобі Паркінсона, прогресуючий над'ядерний параліч, хворобу Гентінгтона тощо [35].

Питання діагностики та нозологічної диференціації когнітивних порушень вчені досліджують протягом багатьох років, починаючи ще з робіт С.А. Белякова (1887), А. Alzheimer (1907), В.Е. Tomlinson (1968). Через різноманітність патоморфологічних, етіопатогенетичних та нозологічних форм деменції на практиці спостерігаються певні труднощі щодо діагностики цієї патології. З огляду на різноманітність етіологічних і патогенетичних чинників когнітивних порушень, деменцію як неврологічний синдром характеризують хронічним прогресуючим зниженням інтелекту внаслідок органічного ураження головного мозку.

Деменція — один із видів тяжких когнітивних розладів, що призводить до порушення соціальної адаптації пацієнта, робить його нездатним до продовження професійної діяльності та/або руйнує його побутову незалежність, обмежуючи навіть перспективи самообслуговування [1, 2, 4, 8, 11, 30].

2011 р. експерти американського Національного інституту старіння (NIA) визначили загальні критерії деменції, а саме:

- зменшення здатності виконувати звичну роботу або повсякденні обов'язки;
- зниження когнітивних функцій порівняно з попереднім функціональним рівнем;
- діагностування когнітивних розладів на підставі інформації, отриманої від пацієнта та його близьких, а також об'єктивної оцінки (бесіда з пацієнтом або нейропсихологічне тестування);
- когнітивні та поведінкові порушення щонайменше у двох сферах, наприклад, пам'ять, регуляторні функції, зорово-просторові функції, мовлення, особистість, поведінка;
- на момент огляду в пацієнта немає гострого розладу свідомості (сплутаність свідомості або делірій),

що може утруднити оцінювання ступеня когнітивних порушень або їх стійкості [35].

Актуальним і важливим аспектом сьогодні залишається рання діагностика деменції. Додаткові когнітивні розлади, такі як помірні когнітивні порушення (ПКП), є проміжним станом між звичайним старінням організму і деменцією. Після проведення нейропсихологічного тестування, залежно від кількості та якості уражених когнітивних доменів, ПКП можна розділити на чотири групи: однодоменні амнестичні, багатодоменні амнестичні, однодоменні та багатодоменні неамнестичні [40].

У літературних джерелах нині спостерігається певне протиріччя щодо підвищеного ризику розвитку ХА за всіх підтипів ПКП.

Зокрема, було проведено метааналіз ризику розвитку ХА для всіх чотирьох груп ПКП. Так, за метааналізом доступних даних 134 досліджень (N = 4907) 2018 р. виявлено, що в разі багатодоменних ПКП Альцгеймерівського типу ризик розвитку ХА аналогічний такому при однодоменних ПКП Альцгеймерівського типу, натомість наявність одно- та багатодоменного ПКП неамнестичного типу пов'язана з нижчим ризиком розвитку ХА, аніж за ПКП амнестичного типу [40].

Порівняно з критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), у нових загальних критеріях деменції немає акценту на порушення пам'яті, хоча раніше це було обов'язковою умовою. Водночас зі зниженням когнітивних функцій рівноцінне значення мають афективні та поведінкові розлади, що підвищує точність діагностики фронтотемпоральної деменції [8]. У запропонованих діагностичних критеріях основним симптомом залишається функціональна і соціальна обмеженість пацієнтів.

Деменція є клінічним діагнозом, за встановлення якого лабораторні або нейровізуалізаційні дослідження відіграють лише допоміжну роль [35].

Класифікація деменцій

У класифікації деменції фігурують декілька категорій, а саме за: функціональним статусом, переважною локалізацією ураження (синдромальна класифікація), нозологією та перебігом.

Так, за функціональним статусом виділяють чотири основні ступені тяжкості деменції:

- легка, за якої втрачається працездатність і частково здатність до виконання більш складних, інструментальних дій, але при цьому в побуті пацієнт загалом може себе обслуговувати і має потребу лише в епізодичній допомозі;
- середньої тяжкості, за якої втрачається здатність як до інструментальної, так і до неінструментальної повсякденної активності, результатом чого є часткова втрата побутової незалежності, і пацієнт потребує хоча й дещо обмежену, проте регулярну (часто щоденну) допомогу;
- тяжка, за якої пацієнт не здатний обслуговувати себе і потребує постійного догляду;
- вкрай тяжка, для якої характерними є втрата мовленнєвого контакту і здатності самостійно пересуватися [6].

Таблиця 1. Синдромальна класифікація деменцій

Типи деменції	Захворювання
Передня кіркова деменція (деменція лобового типу, лобово-скронева деменція)	<ul style="list-style-type: none"> • Лобово-скроневі дегенерації • Ішемічне або геморагічне ураження лобової частки • Пухлина лобової частки
Задня кіркова деменція (деменція Альцгеймерівського типу, скронєво-лімбічна деменція)	<ul style="list-style-type: none"> • Хвороба Альцгеймера • Інфаркт кутової звивини
Підкіркова деменція (підкірково-лобова)	<ul style="list-style-type: none"> • Підкіркова форма судинної деменції (дисциркуляторна енцефалопатія) • Мультиінфарктна деменція • Деменція при хворобі Паркінсона • Хвороба Гентінгтона • Деменція, зумовлена дефіцитом вітаміну В12 • ВІЛ-енцефалопатія • Нормотензивна гідроцефалія
Кірково-підкіркова деменція	<ul style="list-style-type: none"> • Деменція з тільцями Леві • Мультиінфарктна деменція • Хвороба Крейтцфельда-Якоба

Примітка. ВІЛ — вірус імунодефіциту людини.

Тоді як за синдромальною класифікацією деменції, залежно від локалізації ураження, умовно можна виділити три основні її типи:

- 1) кіркова (передня і задня);
- 2) підкіркова (підкірково-лобова);
- 3) кірково-підкіркова (табл. 1).

Захворювання, що супроводжуються розвитком деменції, умовно можна виокремити у чотири групи, які наочно представлені в таблиці 2.

Відповідно, за перебігом деменції розділяють на:

- прогресуючу — найчастіше дегенеративну (ХА);
- статичну (непрогресуючу) — є залишковою ознакою перенесеного захворювання: черпно-мозкової травми (ЧМТ) або герпетичного енцефаліту;
- потенційно оборотну (курабельну) — стан, за якого специфічна терапія може викликати повний або частковий регрес когнітивного дефіциту.

Етапи діагностування

Алгоритм діагностики деменції на сучасному етапі передбачає певну етапність і послідовність дій:

1. Наявність відповідних скарг з боку пацієнта або його родичів є показанням для скринінгового нейропсихологічного тестування.
2. Скринінгове нейропсихологічне тестування за допомогою короткої шкали оцінювання психічного статусу пацієнта (MMSE).
3. Загальна оцінка когнітивних функцій — установлення вираженості когнітивного дефіциту та відстежування його в динаміці часу, зокрема впродовж лікування. Надійним критерієм деменції є негативна динаміка загального бала за шкалою MMSE в разі повторного дослідження (зниження на 2–4 бали за рік).
4. Установлення нейропсихологічного статусу (за розладами у когнітивних доменах).
5. Оцінювання неврологічного статусу пацієнта та загальносоматичних симптомів.

Таблиця 2. Нозологічні форми деменції

Тип деменції	Визначення	Захворювання
Первинна деменція	Дегенеративні захворювання, за яких вибірково уражаються структури головного мозку, що найтісніше пов'язані із забезпеченням когнітивних функцій	<ul style="list-style-type: none"> Хвороба Альцгеймера Лобово-скроневі дегенерації Задня кіркова атрофія
Деменція за мультисистемних дегенерацій («деменція-плюс»)	Є схожою із первинними деменціями, але відрізняється меншою вибірковістю ураження головного мозку	<ul style="list-style-type: none"> Деменція з тільцями Леві Хвороба Паркінсона з деменцією Кортикобазальна дегенерація Прогресуючий над'ядерний параліч Гепатолентикулярна дегенерація
Вторинна деменція (симптоматична)	Є ускладненням первинного захворювання відомої етіології (ЦВЗ; інфекційного, демієлінізуювального, травматичного генезу), може бути не єдиним проявом захворювання	<ul style="list-style-type: none"> Деменція при ЦВЗ (судинна деменція) Метаболічні/токсичні енцефалопатії Демієлінізуювальні захворювання Травматична енцефалопатія Аутоімунні запальні енцефалопатії
Змішана деменція	Кілька відомих етіологічних чинників	<ul style="list-style-type: none"> Хвороба Альцгеймера + ЦВЗ Хвороба Альцгеймера + деменція з тільцями Леві

Примітка. ЦВЗ — цереброваскулярне захворювання.

6. Виявлення афективних та поведінкових порушень за нейропсихіатричним опитувальником (NPI) та шкалою Корнела з оцінювання депресії при деменції (CSDD).

7. Встановлення функціонального статусу, зокрема ступеня впливу когнітивного дефіциту на повсякденну діяльність пацієнта.

8. Синдромальна діагностика деменції (диференціювання з делірієм, депресією, побічною дією ліків, порушенням окремих когнітивних функцій тощо).

9. Нозологічна діагностика деменції (аналіз анамнестичних даних, які свідчать про можливість екзогенного впливу, сімейного анамнезу, темпів прогресування та послідовності розвитку симптомів).

10. Лабораторні дослідження крові й ліквору.

11. Інструментальні методи обстеження: комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), електроенцефалографія (ЕЕГ).

12. Аналіз результатів генетичного дослідження [6, 54].

Згідно з критеріями рекомендацій Європейської федерації неврологічних спільнот (EFNS), усім пацієнтам, які проходять обстеження з приводу деменції, рекомендована структурна нейровізуалізація (КТ/МРТ головного мозку), але з огляду на обмеженість ресурсів слід виділяти групи пацієнтів, яким нейровізуалізація має бути проведена обов'язково через високу ймовірність виявлення захворювання, що супроводжується структурним ураженням мозку та потребує специфічної терапії.

Обов'язково необхідно виконувати КТ або МРТ за наявності таких ознак, як:

- пресенільний (ранній) початок деменції (пацієнти віком до 65 років);
- швидке прогресування патології;
- паралельний розвиток когнітивних і вогнищевих неврологічних порушень (парези, атаксія, паркінсонізм, порушення ходи, тазові розлади), особливо, якщо симптоми не підпадають під класичну картину відомого захворювання;
- нейропсихологічний профіль, який вказує на прогресуюче осередкове ураження мозку (прогресуюча афазія);
- наявність епілептичних нападів;

- ознаки можливого об'ємного внутрішньочерепного ураження (злоякісне утворення або травма в анамнезі, приймання антикоагулянтів, наростаючий головний біль, застійні диски зорових нервів за результатом офтальмоскопії).

Чинники ризику розвитку деменції

Попри наявну детальну нозологічну класифікацію, все ж слід зазначити, що найчастішими причинами порушень когнітивних функцій і традиційно найактуальнішими для вивчення є ХА та судинна деменція [1, 2, 4, 8, 29]. Так, згідно з патоморфологічними даними, до 60 % пацієнтів із деменцією мають ознаки як судинного, так і нейродегенеративного процесу [20]. Крім того, доведено, що в розвитку судинної деменції на певній стадії захворювання беруть участь ті ж самі механізми амілоїдогенезу, нейродегенерації та апоптозу, що й при ХА. При цьому до половини померлих, які страждали на ХА, мали цереброваскулярні ураження, а близько 80 % померлих, які потерпали від судинної деменції — ознаки нейродегенерації [20, 38, 41].

Чинники ризику судинних і нейродегенеративних когнітивних порушень найчастіше перетинаються [1, 2, 3, 9, 11, 20, 24]. До основних чинників деменції, крім віку, належать спадкова схильність, а також ризику ЦВЗ (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, метаболічний синдром, паління тощо). Також спостерігається тісний патогенетичний взаємозв'язок погіршення інтелектуально-мнестичних функцій за обох станів, а наявність двох процесів одночасно призводить до взаємобтяжливого клінічного ефекту [6, 29, 33, 38]. Одним з установлених чинників ризику ХА є генетична схильність, зумовлена мутацією гена аполіпопротеїну Е (ε4) на 19-й хромосомі [43, 44]. Роль ε4 алеля в маніфестації ХА є досить не однозначною; його наявність пов'язана, зокрема, і з ризиком розвитку ЦВЗ, що не виключає деяких загальних механізмів у патогенезі судинних і нейродегенеративних когнітивних розладів [43]. Є також докази прямо пропорційного рівень-залежного співвідношення вмісту гомоцистеїну в плазмі крові та ризику розвитку ХА, судинної деменції, інсульту й деменції при хворобі

Паркінсона [40]. Для диференційної діагностики судинної деменції та деменції при ХА використовують ішемічну шкалу Хачинського для оцінювання клінічних ознак. Сумарна оцінка > 7 балів передбачає наявність судинної деменції; тоді як 4 бали не підтверджують судинну етіологію когнітивних розладів і характерні для ХА.

Недооцінювання ранніх клінічних проявів ХА — результат гіподіагностики. Адже згодом з'являються вже очевидні симптоми ХА, які перевищують звичайні ігноровані пороги «нормального старіння» і, зрештою, виникає підозра на наявність захворювання.

Як наголошують А. Atri et al. (2011), попри те, що когнітивні розлади і порушення пам'яті є важливими ознаками ХА, можливо, найбільш ранніми і неприємними симптомами є саме некогнітивні поведінкові порушення (тобто психоневрологічні), які часто залишаються нерозпізнаними впродовж багатьох років. Так, підвищена тривожність і депресія, особливо апатія та абстиненція, значно поширені саме на доклінічних і ранніх стадіях ХА [12]. Перехід до більш пізніх симптомів (порушення мислення, дезорієнтація та сплутаність свідомості), зміни в поведінці (агресія та збудження) та психоневрологічні симптоми (маячні ідеї та галюцинації) можуть лишатися нерозпізнаними до встановлення діагнозу ХА [14, 15].

Нині клінічні критерії ХА та судинної деменції як найчастіших нозологічних форм деменції, орієнтовані на виявлення вже досить виражених когнітивних порушень [8, 9, 11]. Однак такий підхід позбавляє можливості діагностувати хворобу на додементних етапах, хоча цілком очевидно, що саме до появи перших симптомів уже активно відбувається процес нейродегенерації, на який необхідно повною мірою чинити вплив. Тобто розпізнавання ранніх насторожуючих ознак має першочергове значення, оскільки оптимальне лікування захворювання залежить від точної та своєчасної діагностики.

Сучасні методи діагностики

Із появою сучасних методів інструментальної діагностики з'являються широкі перспективи для детального вивчення різних видів церебральної патології, що супроводжується когнітивними порушеннями, особливо на додементній стадії захворювання. Найважливіше значення має функціональна нейровізуалізація, яку слід проводити на додементній стадії патологічного процесу. У дослідженнях за допомогою МРТ переконливо відображено, що навіть за помірних когнітивних порушень значно знижується об'єм медіобазальних відділів скроневої частки, енторинальної кори та дещо меншою мірою парагіпокампальної звивини [24, 45]. У разі застосування позитронно-емісійної томографії із 18-фтордезоксиглюкозою зниження інтенсивності метаболізму глюкози в тім'яно-скроневої, лобових відділах і задній третині поясної звивини є високоспецифічною ознакою ХА [6, 45]. Важлива роль у диференційній діагностиці когнітивних порушень відводиться і спектроскопічним методикам, які здатні виявляти специфічні нейромедіаторні зміни.

Перспективне значення також мають методи лікворологічної діагностики. Чутливість і специфічність визначення в цереброспінальній рідині вмісту амілоїдного білка, що відображає амілоїдоз, і τ -протеїну, що свідчить

про нейрональну дегенерацію, у діагностиці ХА може досягати, за різними даними, до 80–90 % [32, 43, 48].

До того ж β -амілоїд може бути індикатором ХА на ранніх додементних стадіях та виявлятися ще за 10–20 років до появи власне клінічних симптомів. Біомаркери нейронального ушкодження стають значущими на розвинутих стадіях захворювання і є індикаторами поширення та прогресування патофізіологічного процесу [35].

Безсумнівно, застосування біомаркерів, підвищує достовірність діагнозу ХА, але експерти NIA не наполягають на проведенні таких досліджень у рутинній клінічній практиці, трактуючи це низкою причин, зокрема:

- основні клінічні критерії мають високу діагностичну точність;
- критерії діагностики з біомаркерами ще потребують уточнення, для чого необхідне проведення подальших наукових досліджень;
- нині немає єдиного стандарту використання маркерів у різних регіонах, а можливості дослідження біомаркерів теж обмежені [35].

До того ж зміни рівня β -амілоїду можуть виявлятися не лише в разі ХА, а й за амілоїдною ангіопатією, а зміни вмісту τ -протеїну зазвичай фіксують і при інших нейродегенеративних захворюваннях, наприклад, і за пріоновою патологією [49].

Сьогодні науковці дійшли висновку, що оптимальна допомога при деменції має бути багатофакторною та поєднувати як ранню діагностику, так і своєчасне призначення базисної терапії з використанням нефармакологічних методів у комплексному лікуванні [12].

Лікування деменції

Принципи терапії деменції ґрунтуються на декількох напрямках впливу на когнітивні порушення. Таке лікування охоплює п'ять умовних етапів:

1. Терапія основного захворювання, що спричинило розлад когнітивних порушень (корекція судинних, дисметаболических розладів).
2. Патогенетично обґрунтована медикаментозна терапія:
 - інгібітори холінестерази (ІХЕ);
 - антагоніст рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) (мемантин).
3. Симптоматична терапія:
 - афективні порушення — антидепресанти, нормотиміки;
 - психотичні порушення — атипичні антипсихотики.
4. Соціальна реабілітація.
5. Спеціальний догляд пацієнтів із використанням різних засобів і видів психотерапевтичного впливу, тренування пам'яті.

За наявними нині клінічними даними, можливості етіопатогенетичної терапії деменції, як і раніше, обмежені (за винятком окремих випадків потенційно оборотних деменцій), крім того, бракує доведених методів лікування, які б сприяли збільшенню тривалості життя пацієнтів із найпоширенішими формами деменції [6].

Як базисну терапію слід розуміти методи лікування, що здатні обмежувати подальше ураження мозку та/або забезпечувати тривалу стабілізацію стану пацієнта чи принаймні уповільнення порушення психічних функцій за прогресування патологічного процесу головного мозку.

Базисна терапія більшою мірою залежить від етіології захворювання. Наприклад, за судинної деменції це лікування охоплює адекватну корекцію артеріальної гіпертензії та інших судинних чинників ризику, призначення антиагрегантів або антикоагулянтів, що запобігає розвитку додаткового ураження мозку і в такий спосіб поліпшує довгостроковий прогноз [3, 6, 10, 11, 21].

За нейродегенеративних захворювань перспективи етіопатогенетичної терапії пов'язані з можливістю впливу на різні етапи дегенеративного процесу. Так, у разі ХА найбільш близькі до впровадження у клінічну практику засоби, що перешкоджають накопиченню амілоїду в речовині мозку через активну або пасивну імунізацію, причому однією з умов їхньої ефективності є максимально ранній початок лікування (ще на додементній стадії) [8, 11, 13, 16, 26].

Перспективними є також препарати, що перешкоджають патологічному фосфорилуванню та накопиченню τ -протеїну в головному мозку.

В основі клінічної симптоматики деменції, зокрема ХА, лежить поєднання холінергічної та глутаматергічної дисфункції. Одна з гіпотез патогенетичної терапії полягає в тому, що стратегії лікування мають брати це до уваги та відповідно коригувати порушення в обох системах [39].

Як основні засоби для лікування деменції, зокрема ХА, які ухвалило Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), застосовують дві групи препаратів:

- 1) ІХЕ — донепезил, галантамін і ривастигмін, які впливають на холінергічну дисфункцію;
- 2) антагоніст рецепторів NMDF — мемантин, механізм дії якого спрямований на глутаматергічну дисфункцію [22, 39, 44].

Клінічна ефективність ІХЕ і мемантину найбільш чітко продемонстрована при терапії ХА, хоча є досить вагомими докази, які виправдовують їх застосування у клінічній практиці при судинній деменції, деменції з тільцями Леві та хворобі Паркінсона з деменцією. Ці препарати часто використовують у комбінації, коли захворювання має помірні стадії перебігу [8, 18]. Прийнятний профіль безпеки цих ліків разом із їхньою ефективністю щодо послаблення симптомів підтверджують результати кількох короткострокових рандомізованих контрольованих плацебо досліджень першого рівня доказової ефективності [18, 22, 25, 31, 36, 38].

Терапія ІХЕ і мемантином дає змогу зменшити когнітивні порушення і підвищити здатність пацієнта до самообслуговування, віддалити розвиток психоневрологічних симптомів. Ці засоби чинять найкращий і максимально виражений позитивний ефект за призначення лікування на ранній стадії, а також уможливають відстрочення стороннього догляду пацієнтів із деменцією [12].

D. Wilkinson et al. (2014) зауважують, що при регулярному фармакологічному лікуванні деменції очікуваний результат для кожного окремого пацієнта може бути незначним щодо загальної стабілізації когнітивних функцій у короткостроковій перспективі та щодо вповільнення клінічного погіршення у довгостроковій перспективі. Клініцистам, пацієнтам і членам їхніх сімей важливо розуміти, що в довгостроковій перспективі патогенетичне

лікування деменції пом'якшує подальше зниження когнітивних функцій, проте не запобігає йому [51].

За даними G. Livingston et al. (2004), R. Bullock (2006), короткострокова відповідь (за перші 6–12 місяців) на терапію препаратами, що рекомендовані при деменції, має три ступені оцінювання:

- 1) позитивна відповідь у вигляді поліпшення стану когнітивних функцій та здатності до самообслуговування спостерігається у меншій частки пацієнтів (10–20 %);
- 2) ефект плато — уповільнення прогресування і погіршення — майже у половини пацієнтів (30–50 %),
- 3) прогресивність перебігу деменції — у третині випадків (20–40 %) [17, 34].

Механізми дії ІХЕ та інгібітора NMDA-рецепторів мають різну, але взаємодоповнювальну нейрохімічну спрямованість. Обидва класи препаратів важливі для опрацювання кіркової інформації та когнітивних функцій, особливо пам'яті, навчання та уваги [39].

Група ІХЕ, що призначають для лікування деменції, включає донепезил, ривастигмін і галантамін. Наразі бракує переконливих доказових даних щодо більш ефективної дії для будь-якого конкретного ІХЕ. Ефективність засобу зазвичай залежить від дози, але за високих дозувань знижується його переносимість (особливо через побічні реакції холінергічної стимуляції шлунково-кишкового тракту: метеоризм, збільшення секреції залоз шлунково-кишкового тракту, діарею).

Деякі прохолінергічні побічні ефекти ІХЕ можуть бути зменшені за одночасного застосування з мемантином. Приймання ІХЕ протипоказане пацієнтам із виразковою хворобою, нестабільною серцевою аритмією, неконтрольованою епілепсією та пароксизмальними станами (непритомність) [6, 39].

Мемантин як неконкурентний низькоафінний антагоніст глутаматних NMDA-рецепторів рекомендований при деменції [1, 39]. Його механізм дії може бути пов'язаний із модулюванням глутаматергічної передачі, яка опосередковує кортикальні та кортико-субкортикальні взаємозв'язки в головному мозку.

Найбільший досвід застосування мемантину накопичений у пацієнтів із помірною і тяжкою ХА. Хоча мемантин можна застосовувати і на ранній стадії ХА за непереносимості ІХЕ або за наявності протипоказань до них. Окрім позитивного впливу на когнітивні функції, мемантин може зменшувати ознаки поведінкових розладів у пацієнтів із деменцією, зокрема, скорочувати прояви ажитатії та дратівливості [4].

За правильно підбраного дозування мемантин має досить сприятливий профіль безпеки та переносимості. Легкі та мінущі побічні реакції, що виникають переважно в разі прискореного титрування дози до максимально загальної — 20 мг на день, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, закрепи, головний біль і сонливість, найчастіше усуваються при зниженні дозового навантаження.

Корекція дозування препарату до 10 мг на день (5 мг двічі на день) рекомендована для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менший за 30 мл/хв). Мемантин має фармакокінетичний період напіврозпаду від 60 до 80 год і виводиться нирками.

На відміну від ІХЕ, мемантин добре поєднується з іншими лікарськими засобами, зокрема з препаратами кардіо- та вазотропної дії, які широко застосовують у комплексній терапії судинної (та інших форм) деменції, коморбідних із серцево-судинною патологією [1, 42, 46]. Протипоказанням до його застосування є лише підвищена чутливість до препарату.

Залишається дискусійним питання, чи залежить ефективність фармакологічного лікування від ступеня тяжкості деменції, зокрема у пацієнтів із ХА. Метою багатьох рандомізованих подвійних сліпих досліджень із контролем плацебо за участю пацієнтів з усім спектром тяжкості ХА було встановлення клінічної ефективності препаратів при цьому захворюванні. Доведено, що ефективність усіх протидементних препаратів, окрім мемантину, не залежить від ступеня тяжкості деменції. Вплив мемантину на функціональні порушення визначається як більш ефективний у пацієнтів із пізніми стадіями ХА [28, 29, 42, 46, 47]. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) та FDA рекомендували мемантин як препарат для лікування деменції при ХА [25].

Передбачати лікувальний вплив у конкретного пацієнта неможливо, тож висновок про ефективність мемантину можна зробити лише після пробної терапії, яка має тривати щонайменше 3 місяці [6, 29, 34, 47, 50, 53]. ІХЕ, що використовують як засіб монотерапії, продемонстрували ефективність при легкій стадії ХА [18, 19, 23]. На стадії ХА від помірної до тяжкої лікування за допомогою ІХЕ, мемантину або їх комбінації дає значні переваги порівняно з плацебо [19, 28, 29, 34, 42, 47].

С.Н. van Dyck et al. (2007) опублікували дані рандомізованих клінічних досліджень, які продемонстрували безпеку, переносимість та ефективність комбінованої терапії при помірній та тяжкій ХА, за якої пацієнти отримували стабільні дози донепезилу протягом двох років, продовжували терапію донепезилом та згодом були рандомізовані для отримання (після титрування) мемантину 10 мг двічі на день або плацебо [46]. Комбінована терапія була пов'язана зі значно кращими результатами щодо показників когнітивних функцій порівняно з прийманням плацебо. Натомість комбінована терапія мемантином і донепезилом була пов'язана зі значно вищою частотою завершення дослідження та кращою переносимістю лікування [46]. Дані рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що ранній початок лікування деменції (у межах трьох місяців після встановлення діагнозу ХА) значно знижує дворічний ризик смерті від усіх причин порівняно з пацієнтами із ХА, у яких медикаментозне лікування було розпочате пізніше ніж через 3 місяці після встановлення діагнозу [27, 33, 53].

Водночас із фармакотерапією у комплексному лікуванні деменції необхідно використовувати і немедикаментозні методи, спрямовані на поліпшення когнітивних функцій, нівелювання емоційно-афективних симптомів на стадії додементних когнітивних порушень, підтримку повсякденної активності, допомогу близьким у догляді пацієнтів із деменцією [9, 37].

Лікування деменції здебільшого потребує якомога більш ранньої комбінованої фармакотерапії, яку бажано поєднувати з немедикаментозними методами лікування.

Такий підхід є ефективнішим і дає змогу суттєво поліпшити якість життя пацієнтів із деменцією, а також осіб, які здійснюють їх догляд.

Література

1. Бачинська Н.Ю., Рожелюк І.Ф., Холін В.О. та ін. Ефективність лікування мемантину гідрохлоридом хворих похилого віку із синдромом деменції. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2015. Вип. 3, № 1. С. 58–64.
2. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М: МЕДпресс-информ, 2013. 176 с.
3. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при первично-дегенеративных и сосудистых поражениях головного мозга. М: Издательство РООИ «Здоровье человека», 2013. 104 с.
4. Копчак О.О. Поведінкові розлади у пацієнтів з деменцією: клініка, діагностика та лікування. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. Вип. 8, № 94. С. 44–50.
5. Левада О.А. Интегративна оцінка ранніх етапів розвитку субкортикальної судинної деменції: алгоритм, критерії діагностики та діагностичні тести. *Архів психіатрії*. 2013. Вип. 4, № (75). С. 96–101.
6. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М: МЕДпресс-информ, 2017. 192 с.
7. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии*. 2018. Вип. 2. С. 22–28.
8. Нестерова М.В. Актуальные аспекты диагностики и лечения болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2018. Вип. 6. С. 33–37.
9. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
10. Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения — клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека. Спецвыпуск: Психиатрия/Неврология*. 2013. С. 14–18.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменции. Руководство для врачей. М.: Медпресс, 2013. 264 с.
12. Atri A. Effective Pharmacological Management of Alzheimer's Disease. *Am J Manag Care*. 2011. Vol. 17. P. 346–355.
13. Bakchine S., Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, doubleblind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis*. 2008. Vol. 13. P. 97–107.
14. Ballard C., Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci*. 2006. Vol. 7. P. 492–500.
15. Ballard C., Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25. Vol. 1: CD003476.
16. Barnes D.E., Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*. 2011. Vol. 10, № 9. P. 819–828.
17. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006. Vol. 20, № 1. P. 23–29.
18. Cui C.C. et al. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, № 27: e16091.
19. Di Santo S.G., Prinelli F., Adorni F. et al. Meta-Analysis of the Efficacy of Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, and Memantine in Relation to Severity of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013. Vol. 35, № 2. P. 349–361.
20. Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008. Vol. 4, № 2. P. 363–81.
21. Eshetie T.C. et al. Medication Use for Comorbidities in People with Alzheimer's Disease: An Australian Population-Based Study. *Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 12. P. 1146–1156.

Повний список літератури, який містить 54 джерела, знаходиться в редакції.



НЕ ДОЗВОЛЯЙ спогадам зникати



МЕМОКС

МЕМАНТИН

- Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу¹
- Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину²
- Вироблено в Європі (Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія)³

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA-MEMOX-18-017

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС
Діюча речовина, Мемантин, Лікарська форма, Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг. Фармакотерапевтична група, Засоби, що застосовуються при деменції, Фармакологічні властивості, Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів, Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів, Показання, Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм, Протипоказання, Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату, Побічні реакції, Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо, Категорія відпуску, За рецептом, Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664, Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія), Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів, Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and ther dementias // The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32. 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin.Report, Jan. 2007, Summary, p. 8. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Мемокс, Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

