Настанови щодо фармакологічного лікування пацієнтів із деменцією

Термін «деменція» використовують для опису низки когнітивних і поведінкових симптомів, які можуть також включати втрату пам'яті, проблеми з мисленням і комунікацією, зміни особистості, а також зниження здатності виконувати повсякденні дії (дотримання гігієни, одягання та приготування їжі). За даними ВООЗ, у світі на деменцію страждають до 36 млн осіб, а до 2050 р. ця кількість може подвоїтися. До вашої уваги представлено огляд настанов Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2020), які базуються на рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) щодо фармакотерапії деменції, зокрема призначення інгібіторів ацетилхолінестерази та мемантину.

Найпоширенішими типами деменції є: хвороба Альцгеймера (ХА), судинна деменція, деменція змішаного типу, деменція з тільцями Леві та лобово-скронева деменція. Цей стан прогресує, тобто прояви симптомів поступово погіршуються. Пацієнти з деменцією часто мають однакові загальні симптоми, але ступінь їхнього впливу на кожного може бути різним.

За даними звіту Товариства фахівців із хвороби Альцгеймера (Alzheimer's Society), 2013 р. у Великій Британії проживало близько 815 тис. осіб із деменцією. Якщо такі тенденції збережуться, до 2025 р. ця кількість зросте до 1 млн 143 тис. осіб.

Симптоми деменції поділяють на три основні групи:

1. Когнітивна дисфункція (проблеми з пам'яттю, мовленням, увагою, мисленням, орієнтацією та обчисленням).
2. Некогнітивні (галюцинації, маячіння, тривога, збудження, агресія) та проблеми з поведінкою (ажитація, сексуальна розгальмованість, розсіяна увага, схильність до патологічного накопичування, апатія, раптові вигуки).
3. Труднощі з повсякденною діяльністю (керування транспортним засобом, здійснення покупок, харчування, одягання).

Сфера застосування настанов

Увесь персонал, залучений до призначення препаратів, оцінювання стану пацієнтів, постачання та застосування ліків проти деменції у всіх медзакладах для лікування осіб літнього віку та службах має бути обізнаний із цими керівними принципами та правилами взаємодії.

Необхідні дії та розподіл відповідальності

Загальні принципи оцінювання стану пацієнта

Під час первинного оцінювання лікар загальної практики має зібрати анамнез (щодо когнітивних, поведінкових і психологічних симптомів та їх впливу на повсякденне життя пацієнта)

на підставі опитування: особи з підозрою на деменцію; за можливості, когось, хто добре знає хворого (наприклад, члена сім'ї) (NICE, 2018).

Якщо після первинного оцінювання ще є підозра на деменцію, слід: провести фізикальний огляд; зробити відповідні дослідження крові та сечі, щоб виключити оборотні причини зниження когнітивних функцій; застосувати інструменти для оцінювання когнітивної функції.

Треба скерувати таку особу до спеціалізованої служби діагностики деменції (наприклад, до клініки оцінювання пам'яті або громадської психіатричної служби допомоги особам похилого віку), якщо: дані обстеження підтвердили оборотні причини зниження когнітивних функцій — маячіння, депресію, сенсорні порушення (як-от втрату зору або слуху); спричинені лікарськими засобами порушення когнітивних функцій, пов'язані зі збільшенням «антихолінергічного навантаження»; підозру на деменцію. Для всебічного оцінювання стану та встановлення офіційного діагнозу деменції пацієнта мають оглянути невропатолог, геріатричний психіатр, психіатр — фахівець із розумової відсталості, спеціаліст із деменції в осіб молодшого віку / геріатр / відповідний кваліфікований фахівець служби оцінювання пам'яті.

Як зазначають розробники, всім пацієнтам необхідно зробити аналізи крові (зокрема, для оцінювання функції печінки та нирок) і провести скринінгові процедури (наприклад, електрокардіографію [ЕКГ]), щоб переконатися, що вони можуть безпечно переходити до приймання інгібіторів ацетилхолінестерази (ІАХЕ) або мемантину до отримання відповідного направлення. У разі, якщо у пацієнта нерегулярний пульс або становить < 60 уд./хв, слід провести ЕКГ. Потрібно переконатися, що пацієнт та/або його опікун отримали інформацію про захворювання, початок / припинення лікування відповідно до діагнозу. Шкалу оцінювання функціонального стану та визначення стадії деменції (FAST) наведено в таблиці 1.

Організація роботи в медзакладах Хартфордширу

Клінічне ведення пацієнтів із деменцією у Хартфордширі, зокрема призначення ліків проти деменції, із 2011 р. є відповідальністю спеціалізованих команд Хартфордширського університету — партнера Довірчого фонду Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (HPFT) щодо питань психічного здоров'я осіб літнього віку (SMHTOP).

Служба раннього діагностування та підтримки пам'яті (EMDASS) відповідає за діагностування та початок застосування ліків. Між клінічними групами Хартфордширських долин (HVCCG) та Східного й Північного Хартфордширу (ENHCCG), що відповідають за надання медичних послуг, і HPFT укладено угоду щодо відповідних пацієнтів, які стабільно отримують ліки проти деменції в певному дозуванні. Препарати передають лікарям загальної практики для постійного призначення та моніторингу на первинній ланці надання медичної допомоги, про що укладають відповідний документ. Однією із цілей документа є забезпечення послідовного спрямування медичної допомоги пацієнту з деменцією від EMDASS до лікаря загальної практики, яке має бути безпечним, доцільним і своєчасним.

Лікар загальної практики, як зазначають розробники, бере на себе відповідальність за обґрунтоване призначення ліків проти деменції та клінічне ведення пацієнта. Пацієнти, які, на думку геріатричного психіатра, є складними для ведення, у разі потреби переходять до ведення спеціалізованими службами охорони психічного здоров'я для літніх осіб, а не службою EMDASS для поточних клінічних потреб. За первинного та всіх подальших оцінювань стану пацієнта з деменцією слід обов'язково брати до уваги думку опікунів /доглядальників.

Спрямування призначень від структур вторинної ланки до первинної та комунікація між ними

Для подання запиту на переведення призначень пацієнта з деменцією до первинної ланки медичної допомоги фахівці останньої мають забезпечити надання інформації / вжиття заходів щодо:

- Чіткого плану діагностування та догляду, зокрема інформацію, обговорену з пацієнтом та опікуном.

Таблиця 1. Шкала оцінювання функціонального стану та визначення стадії деменції (FAST)

Стадія	Клінічна тяжкість	Симптоми
1-ша	Норма	Жодних труднощів ні суб'єктивно, ні об'єктивно
2-га	Суб'єктивні когнітивні порушення	Скарга на забування розташування об'єктів. Суб'єктивні труднощі з роботою
3-тя	Помірні когнітивні порушення	Зниження функціонування, пов'язаного з роботою, очевидне для співробітників. Труднощі з подорожами до нових місць. Зниження організаційних можливостей
4-та	Легка деменція	Зниження здатності виконувати складні завдання, наприклад планувати вечерю для гостей, керувати особистими фінансами (пацієнт забуває сплатити рахунки); проблеми зі здійсненням покупок тощо*
5-та	Помірна деменція	Пацієнт потребує допомоги з вибором одягу, що відповідає певному дню, порі року або випадку (наприклад, може носити один і той самий одяг багаторазово, якщо це не контролювати)*
6-та	Деменція середнього ступеня тяжкості	Протягом останніх тижнів, час від часу або частіше пацієнт: • неправильно надягає одяг без сторонньої допомоги або прив'язки (наприклад, може надягати вуличний одяг на ніч, лівий черевик на праву ногу, й навпаки, або мати труднощі із застібанням одягу)* • нездатний приймати ванну / душ (зокрема, виникають труднощі з регулюванням температури води)* • нездатний правильно користуватися туалетом (наприклад, забуває спустити воду, не підтирається або не утилізує туалетний папір у належний спосіб)* • трапляється нетримання сечі* • трапляється нетримання калу*
7-ма	Тяжка деменція	• Можливість обходитися під час мовлення обмеженою (у середньому приблизно пів дюжиною або менше) кількістю членороздільних слів упродовж дня або під час інтенсивної співбесіди • Мовленнєві здібності обмежені у середньому використанням одного зрозумілого слова за день або під час співбесіди (може повторювати це слово знову й знову) • Знижена здатність рухатися (не може пересуватися без сторонньої допомоги) • Не може сидіти без сторонньої допомоги (наприклад, падає, якщо на стільці немає підлокітників) • У пацієнта втрачена здатність посміхатися • Не має змоги самостійно тримати голову

Примітки: шкала FAST дає змогу перевірити найвищий відповідний рівень інвалідизації (відповідно до сучасних клінічних концепцій на додаток до оригінальної шкали FAST Рейсберга). Для клінічних цілей, окрім визначення стадії, слід брати до уваги додаткові, неординарні (непослідовні) дефіцити, оскільки вони мають чітку клінічну значущість.
* Симптоми оцінюють переважно на підставі інформації, отриманої від обізнаного інформатора та/або опікуна.

Адаптовано згідно з Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin*, 1988. Vol. 24. P. 653–659.

- Деталей лікування певним препаратом і дозування.
- Підтвердження того, що пацієнт стабільно отримує препарат у підтримувальній дозі та таке лікування є корисним.
- Свідчень про те, що пацієнт упродовж 8 тижнів після останнього візиту до лікаря безперервно приймав препарат.
- Контактних даних фахівців для лікарів загальної практики, зокрема для звернення за консультацією і підтримкою.
- Підтвердження, що пацієнт повністю поінформований про те, що призначення препарату буде перенесено зі Служба раннього діагностування та підтримки пам'яті (EMDASS) до лікаря загальної практики.

- Відомостей про будь-які ліки або супутні захворювання, які можуть погіршити когнітивні функції і тому їх призначення слід переглянути.
- Посилання на документ, у якому прописано призначення, для додаткового інформування лікарів загальної практики.
- Спільної співпраці постдіагностичної служби підтримки з клінікою вторинної медичної допомоги, де відбуватиметься титрування дозування.
- Постдіагностичних служб підтримки, що мають надати лікарю загальної практики (за наявності згоди пацієнта) таку інформацію:
  - підтвердження стандартної інформації, переданої пацієнту;
  - подробиці того, чи був узгоджений або обговорений план надання спеціалізованої допомоги;
  - конкретна інформація про пацієнта або опікуна (на розсуд фахівця);
  - корисні номери телефонів;
  - звіт при виписці;
  - контактні дані фахівців для надання рекомендацій і підтримки.

Повторне звернення по вторинну медичну допомогу

Серед приводів звернення пацієнта по вторинну медичну допомогу виокремлюють такі:

- Різниця в поглядах між командою первинної медичної допомоги та опікуном щодо припинення приймання відповідних ліків.
- Можливість розгляду застосування подвійної фармакологічної терапії у пацієнтів із помірною / тяжкою формою ХА та загальне припущення, що поліпшення когнітивних функцій буде корисним для пацієнта.
- Невпевненість щодо виникнення побічних ефектів.
- Поведінкові проблеми, які потребують сторонньої участі (незалежно від того, приймає пацієнт ліки проти деменції чи ні).

На рисунку 1 наведено алгоритм дій щодо призначення препаратів для лікування пацієнтів із деменцією.

Препарати для лікування деменції за хвороби Альцгеймера

До настанов NICE (2018) було внесено деякі зміни, зокрема щодо рекомендацій із лікування деменції.

Як зазначають автори, таке втручання потрібно розглядати як частину надання загального пакета послуг, який уміщує:

1) діагностування хвороби;
2) підтримку пацієнта;
3) обслуговування за місцем проживання.

Варіанти лікування

У представлених настановах, порівняно з рекомендаціями NICE (2018), уточнено такі моменти:

- ІАХЕ рекомендовано для лікування легкої й помірної деменції за ХА.
- Мемантин рекомендовано як варіант для лікування помірної деменції за ХА у разі протипоказань до ІАХЕ або їх непереносимості.
- Монотерапія мемантином рекомендована як варіант лікування тяжкої деменції за ХА, якщо пацієнт ще не приймає ІАХЕ (встановлення діагнозу на стадії тяжкої деменції).
- Додавання мемантину до ІАХЕ слід розглянути в разі деменції за ХА середньої тяжкості та тяжкої. Немає потреби у додаванні мемантину в плановому порядку, це можливо лише тоді, якщо фахівець вважає, що подвійна терапія буде кориснішою за монотерапію.
- Особам із ХА не слід припиняти приймання ІАХЕ тільки через тяжкість захворювання.
- У разі призначення ІАХЕ лікування зазвичай слід починати з препарату із найнижчою вартістю, зважаючи на належне добове дозування та ціни за дозу після початку надання допомоги (табл. 2).

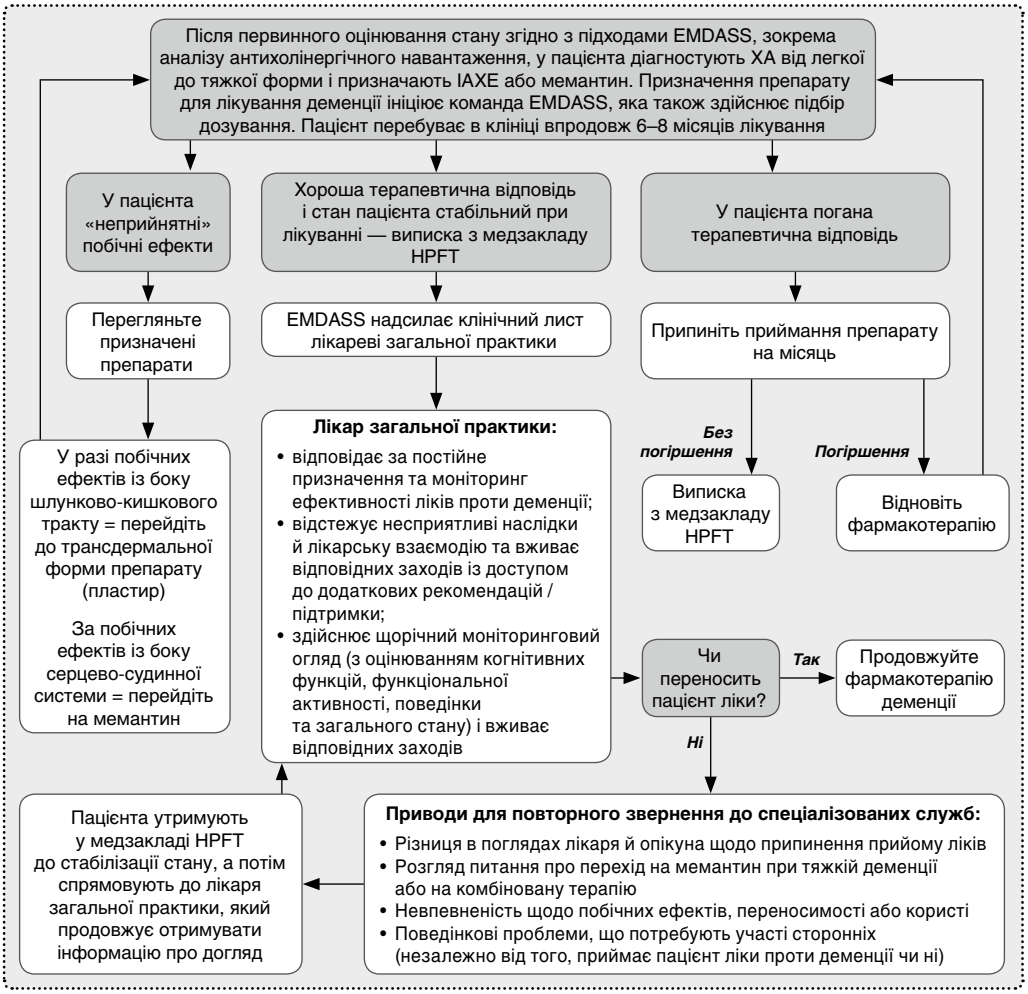

Рисунок 1. Алгоритм призначення препаратів для лікування деменції

Адаптовано згідно з Butterworth S. et al. Guidelines for the Pharmacological Management of Dementia. HPFT Guideline. NHS, 2020. URL: https://www.hpft.nhs.uk/media/5079/guidelines-pharmacological-management-of-dementia-220920.pdf.

- Варто розглянути призначення брендових дженериків, якщо їхня вартість є найнижчою. Проте може бути призначено й альтернативний ІАХЕ, якщо це є доцільним з огляду на профіль побічних явищ, очікувань щодо прихильності до лікування, коморбідностей, можливої лікарської взаємодії та дозування препарату.
- Не призначати препарати женьшеню, добавки вітаміну Е або фітопрепарати.

Щорічний моніторинговий огляд пацієнта в рамках надання первинної медичної допомоги

У таблиці 3 наведено порядок щорічного моніторингового огляду пацієнта.

Фармакотерапія деменції неальцгеймерівського типу *Деменція з тільцями Леві*

Принципи фармакологічного лікування пацієнтів із деменцією з тільцями Леві зображено на рисунку 2.

Таблиця 2. Препарати, що застосовують для лікування деменції

	Донепезил	Галантамін	Ривастигмін	Мемантин
Дозування та форма препарату	5 мг раз на добу ввечері, безпосередньо перед сном, за потреби дозу збільшують через до 10 мг/добу. Доступні таблетки для розсмоктування (їх вартість значно дорожча)	Таблетки зі стандартним вивільненням активної речовини та рідина. Починати із 4 мг двічі на добу, бажано під час їжі. Збільшити до максимальної переносимої дози (максимальна 12 мг двічі на добу). Між збільшеннями дозування має бути не менш ніж 4 тижні. Таблетки з модифікованим вивільненням 8 мг раз на добу, збільшуючи до максимальної переносимої дози (максимальна 24 мг раз на добу). Між збільшеннями дози має бути не менш ніж 4 тижні	Капсули й рідина. Початкова доза – 1,5 мг двічі на добу під час їжі. Збільшити до максимальної переносимої дози (максимальна 6 мг двічі надобу). Між збільшеннями дози має бути не менш ніж 4 тижні. Якщо лікування припиняється більш ніж на 3 дні, його слід розпочати з дози 1,5 мг двічі на добу, щоб зменшити ймовірність розвитку побічних реакцій (як-от блювання). Пластир (тільки якщо не можна призначити капсули / рідину) 4,6 мг/добу, збільшити до 9,5 мг/добу через щонайменше 4 тижні. Через ще 6 місяців, якщо це клінічно доцільно, можна збільшити до 13,3 мг/добу	Таблетки, таблетки для розсмоктування та пероральний розчин Початкове дозування 5 мг раз на добу, збільшуючи з кроком 5 мг із тижневими інтервалами до досягнення рекомендованої підтримувальної дози 20 мг/добу. Віддавати перевагу таблеткам для розсмоктування перед розчином
Застереження — обережно застосовуйте в разі зазначених обставин	• Синоатріальна / атріовентрикулярна блокада або синдром дисфункції синусового вузла • Тяжка форма астми • Супутня терапія β-блокаторами • Симптоми з боку сечовидільної системи (уникати приймання галантаміну) • Підвищений ризик пептичних виразок (виразкова хвороба в анамнезі або супутнє приймання нестероїдних протизапальних препаратів) • Хронічна обструктивна хвороба легень або активні легеневі інфекції • Епілепсія • Серцево-судинні захворювання • *Можуть посилюватися / виникати екстрапірамідні симптоми*			• Судоми в анамнезі • Дані щодо застосування в пацієнтів із нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або некомпенсованою застійною серцевою недостатністю обмежені; потребують ретельного спостереження • Різка зміна дієти (наприклад, вживання м'яса вегетаріанцями або вживання великої кількості залужнювальних буферних речовин), оскільки це призводить до залуження сечі, зменшуючи виведення мемантину
Абсолютні протипоказання	Відома чутливість до похідних піперидину	• Тяжка печінкова / ниркова недостатність або значні порушення функції нирок і печінки • Затримка сечі або захворювання простати в анамнезі	• Відома гіперчутливість до похідних карбамату • Тяжкі порушення функції печінки • Місцеві реакції в анамнезі, які свідчать про алергічний контактний дерматит при застосуванні ривастигміну у формі пластиру	Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості фруктози не слід приймати пероральний розчин (містить сорбіт)
	Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами: непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози			

Закінчення таблиці 2

	Донепезил	Галантамін	Ривастигмін	Мемантин
Несприятливі ефекти	Є дві практично важливі групи побічних ефектів: 1. Із боку шлунково-кишкового тракту — біль у животі, нудота, блювання, діарея, анорексія, втрата ваги. 2. Із боку серцево-судинної системи: • блокада серця (синоатріальна / атріовентрикулярна блокада) — рідкісна, але потенційно серйозна, яку часто не беруть до уваги • брадикардія — за наявності слід провести електрокардіографію; у разі симптомів колапсу або запаморочення та величини інтервалу PR > 200 мс припинити приймання ІАХЕ			Як свідчить практика, переноситься добре, але важливо зазначити, що в разі застосування виключно в популяції осіб із тяжкою деменцією можливо легко пропустити тривожні побічні ефекти
Клінічно важливі лікарські взаємодії	• Можуть взаємодіяти (антагонізм ефектів) із лікарськими засобами, що мають антихолінергічну активність, як-от оксибутинін, антипсихотичні препарати та трициклічні антидепресанти • Можлива синергетична активність із такими лікарськими засобами, як сукцинілхолін (суксаметоній) та іншими нервово-м'язовими блокаторами, холінергічними агоністами або β-блокаторами, які мають вплив на серцеву провідність • Можливий адитивний ефект з іншими препаратами, які чинять такі самі побічні ефекти (як-от β-блокатори — брадикардія, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну — анорексія)			
	• Метаболізуються через шляхи CYP3A4 та CYP2D6 у печінці. Інгібітори цих шляхів (зокрема, еритроміцин, кларитроміцин, кетоконазол, флувоксамін, флуоксетин, пароксетин) можуть підвищувати вміст препарату, а в пацієнтів можливе посилення побічних ефектів. Може знадобитися зниження дозування • Індуктори ферментів (зокрема, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін та алкоголь) можуть знижувати вміст препаратів, тому слід бути обережним у разі їх одночасного призначення			

Адаптовано згідно з Howard R. et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD trial). *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 893–903; British National formulary 76 Accessed online. URL: www.medicinescomplete.com.

Судинна деменція

Для осіб із судинною деменцією у разі виникнення підозри на супутню ХА, деменцію внаслідок хвороби Паркінсона (ХП) або деменцію з тільцями Леві необхідно розглянути призначення ІАХЕ або мемантину.

Упродовж шести місяців догляд за пацієнтом і призначення проводять у медзакладі НРГТ, після чого його мають виписати під нагляд лікаря загальної практики, де пацієнт отримуватиме адекватне лікування, яке добре переноситиме, згідно з умовами, викладеними в документі, що підтверджує призначення.

Лобово-скронева деменція

Як зазначають розробники, не варто призначати ІАХЕ або мемантин особам із лобово-скроневою деменцією.

Хвороба Паркінсона

Пацієнтам із деменцією (легкою або середньої тяжкості) внаслідок ХП необхідно призначити ІАХЕ.

Таблиця 3. Щорічний моніторинговий огляд пацієнта

Комплаєнс — чи приймає пацієнт ліки у належний спосіб?		
Моніторинг фізичного здоров'я		
Маса тіла	Якщо втрата маси тіла почалася або прискорилася після приймання препарату ІАХЕ, він може бути причиною цього несприятливого ефекту	
Пульс	Якщо пульс < 60 уд./хв, слід провести електрокардіографію. Якщо інтервал PR > 200 мс, слід припинити приймання препарату або порадитися із фахівцем із психічного здоров'я	
Вміст сечовини та електролітів, функціональні печінкові проби	Порушення функції нирок або печінки може зменшити переносимість ривастигміну та/або донепезилу	
Загальна переносимість ліків	Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту — анорексія, нудота, блювання та діарея Неврологічні симптоми — головний біль, запаморочення, сонливість, непритомність	
Вплив на загальне функціонування		
Оцінювання функціонального стану та поведінки найкраще проводити через обговорення з пацієнтом та опікуном (важливо поспілкуватися з опікуном наодинці, щоб виявити проблеми з поведінкою). Безумовно, є рейтингові шкали для оцінювання функцій, поведінки та загального стану, але більшість із них розроблені для дослідних цілей, і жодна не набула значного поширення для практичного клінічного застосування		
Оцінка функціонування	Вплив на повсякденне життя. Чи наявне зниження функції?	Перевірте, чи не потребує зниження функції звернення до соціальних служб (медзакладів)
Думка доглядальника	Як доглядальник оцінює дію ліків?	Важливо зважати на оцінку впливу ліків доглядальником
Оцінка поведінки	Чи є нові проблеми з поведінкою? Чи має пацієнт поведінкові та психологічні симптоми деменції?	**Різкі зміни** Необхідно оцінити фізичне здоров'я — чи немає делірію на тлі деменції? **Хронічні або підгострі зміни** Слід розглянути повернення пацієнта до медзакладу НРFT

Ривастигмін є препаратом першої лінії завдяки ліцензії та доказам ефективності. Для осіб із тяжкою деменцією внаслідок ХП, як зазначають розробники, слід розглянути призначення ІАХЕ.

Застосування мемантину для пацієнтів із деменцією внаслідок ХП можливо розглянути лише тоді, якщо ІАХЕ не переносяться або протипоказані.

Слід також пам'ятати, що на додаток до поширених побічних ефектів за ХА приймання ІАХЕ може також погіршити прояви рухових симптомів за ХП.

Інші питання щодо призначення препаратів

Ліки, які можуть спровокувати когнітивні порушення

Як зазначають дослідники, антихолінергічні препарати знижують ефективність ІАХЕ, а також можуть спричинити седацію, когнітивні порушення, маячіння та підвищити ризик падінь (Taylor et al., 2018).

Ці ефекти можуть мати виразніший характер у літніх пацієнтів із деменцією. Тому необхідно з'ясувати, як звести до мінімуму застосування ліків, пов'язаних зі збільшенням антихолінергічного навантаження, і по можливості підібрати альтернативні методи. Зокрема, необхідно оцінити, чи треба скеровувати особу з підозрою на деменцію для діагностування; перевірити ліки, які приймають особи, що страждають на деменцію.

Закінчення таблиці 3

Оцінювання когнітивних функцій

- Деяких пацієнтів хвилює повторне використання офіційних тестів для оцінювання когнітивних функцій. Тому не завжди потрібно неодноразово використовувати їх, оскільки оцінку можна отримати за допомогою опитування пацієнта та опікуна. Використання офіційних когнітивних шкал не є обов'язковим
- Важливо також оцінити загальне функціонування пацієнта за допомогою обговорення з опікуном / родичами. Часто буває так, що жодна зміна лікування не потрібна, незалежно від результатів тесту (тобто оцінювання функціонального стану, поведінки та загального стану є позитивними, а деменція не є тяжкою)
- Однак у деяких випадках офіційний тест може допомогти виявити тяжку деменцію та підтвердити, що користь поточного лікування є малоймовірною. Несподівано велика зміна результату тесту може свідчити про інші проблеми, які потребують вирішення, наприклад збільшення пакета допомоги
- Якщо доцільно використовувати офіційний когнітивний тест (наприклад, за суттєвого погіршення загального функціонування), слід розглянути використання в рамках первинної медичної допомоги валідованих шкал, що є у відкритому доступі, — тесту на когнітивні порушення із шести пунктів (6CIT) або тесту для визначення когнітивних функцій лікарем загальної практики (GPCOG)

Чи є ще загальна користь фармакотерапії?

Лікування слід припинити, якщо:

- **Воно не поліпшує поведінку, функції чи загальний стан пацієнта**
  Терапію ІАХЕ не варто припиняти лише через тяжкість захворювання в осіб із ХА. Якщо медикаментозне лікування в рамках загальної практики все ще дає загальну користь, то припускається, що за переносимості та відсутності протипоказань воно триватиме доти, доки не стане неприйнятним (наприклад, за крайньої слабкості пацієнта або через тяжкі порушення, як-от утруднення ковтання)
- **Якщо пацієнт не переносить побічних ефектів**
- **У разі наявності супутніх захворювань, які роблять лікування ризикованим або марним (наприклад, за смертельної недуги)**
- **Якщо є проблеми з комплаєнсом, які неможливо вирішити**

Як припинити приймання препарату?

Доцільно зменшувати дозування — наприклад, приймати донепезил у дозі 5 мг/добу впродовж місяця, якщо раніше пацієнт приймав по 10 мг на добу. За даними літератури, синдром відміни після скасування ІАХЕ зазвичай не виникає, але є повідомлення про окремі випадки його розвитку, тому поступове зменшення дозування є запобіжним засобом

Адаптовано згідно з: National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers NICE guideline [NG97] Published date: June 2018; National Institute for Health and Care Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease Technology appraisal guidance [TA217] Published date: 23 March 2011 Last updated: 20 June 2018; Howard R. et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD trial). *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 893–903/ British National formulary 76 Accessed online/ URL: www.medicinescomplete.com.

Серед препаратів із високим антихолінергічним навантаженням:

- трициклічні антидепресанти;
- препарати для лікування нетримання сечі;
- антигістамінні засоби;
- проциклідин.

Нині є декілька перевірених інструментів для оцінювання антихолінергічного навантаження. Один із них, який використовує шкалу оцінювання впливу антихолінергічних препаратів на когнітивні функції (АЕС), доступний за посиланням: http://www.medichec.com. Метою його використання є надання допомоги клініцистам для визначення, які ліки мають антихолінергічний ефект на когнітивні функції пацієнта, та встановлення ступеня цього впливу.

Шкала АЕС враховує антихолінергічну дію препарату, ступінь цього ефекту, здатність проникати до мозку і наявність повідомлень про когнітивні порушення, пов'язані із його застосуванням, — на підтвердження наведеної оцінки.

Ліки класифікують за їх антихолінергічною оцінкою (кількістю балів) у такий спосіб: 2–3 бали — слід переглянути призначення та відмінити препарат або перевести пацієнта на інший; 1 — застосовувати з обережністю; 0 — препарат безпечний для використання. Передусім слід переглянути всі препарати з показником за АЕС ≥ 2 балів, щоб оцінити, чи можна їх скасувати або перевести

Рисунок 2. Принципи лікування деменції з тільцями Леві

Адаптовано згідно з Butterworth S. et al. Guidelines for the Pharmacological Management of Dementia. HPFT Guideline. NHS, 2020. URL: https://www.hpft.nhs.uk/media/5079/guidelines-pharmacological-management-of-dementia-220920.pdf.

пацієнта на лікарський засіб із нижчим показником (бажано 0 балів). Окремі показники за АЕС для кожного препарату необхідно додати, щоб отримати загальний бал для кожного пацієнта. Для всіх пацієнтів із загальною оцінкою за АЕС ≥ 3 балів треба розглянути можливість перегляду призначених ліків, щоб побачити, чи можна зменшити загальну оцінку до мінімально можливої.

На особливу увагу заслуговує той факт, що при використанні цієї шкали дозування препаратів не враховують. Згадана шкала дає змогу оцінити ліки лише щодо антихолінергічної безпеки. Деякі з них можуть мати оцінку за АЕС 0 балів, але все одно погіршуватимуть когнітивні функції через інші фармакологічні дії.

Ведення пацієнтів із некогнітивними симптомами

До некогнітивних симптомів деменції належать депресія, галюцинації, тривога, маячіння, виразне збудження та пов'язана з ним агресивна поведінка (NHS, 2017; NICE, 2018). Поведінкові порушення, або проблемна поведінка, включають агресію, збудження, розсіяну увагу, схильність до патологічного накопичування, сексуальну розгальмованість, апатію та порушення голосової активності, як-от кричання та вечірня сплутаність свідомості (тобто погіршення поведінки після 17-ї години).

Пацієнти з такими симптоми, як розсіяна увага, соціальна замкнутість, кричання, ходіння вперед-назад, зазвичай не реагують на антипсихотичні препарати та ІАХЕ.

Некогнітивні симптоми та поведінка, які являють проблему, можуть бути найскладнішими аспектами деменції як для доглядальників, так і для лікарів.

Стан таких пацієнтів слід спочатку оцінювати, виявляючи біопсихосоціальні чинники, що можуть мати вплив на некогнітивні симптоми та поведінку, зокрема фізичне здоров'я (як-от прихована інфекція), депресія, біль або дискомфорт (наприклад, від закрепу), побічні реакції внаслідок приймання ліків, психосоціальні та фізичні чинники оточення (як-от підтримка належного рівня активності та взаємодії). Призначаючи відповідне лікування, фахівець має брати до уваги всі ці чинники.

Насамперед важливо визначити, що саме передує проблемній поведінці (антецедент), як вона проявляється та якими є її наслідки. Ці моменти, а також знання щодо історії життя пацієнта, його взаємовідносин, захоплень та інтересів, а також симпатій та антипатій можуть допомогти зменшити потребу у фармакологічному втручанні.

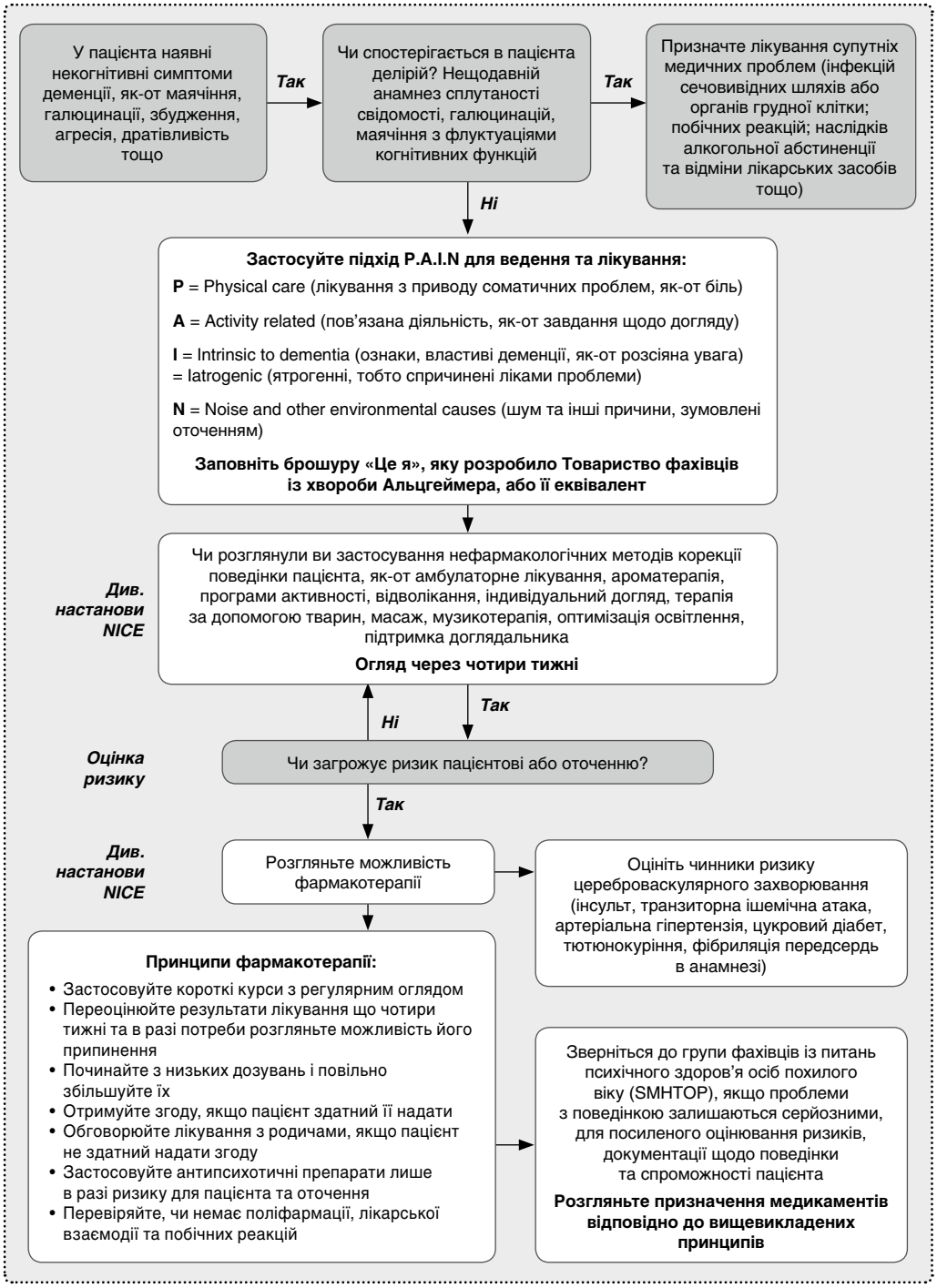

Рисунок 3. Алгоритм лікування пацієнтів із некогнітивними симптомами деменції

Адаптовано згідно з Butterworth S. et al. Guidelines for the Pharmacological Management of Dementia. HPFT Guideline. NHS, 2020. URL: https://www.hpft.nhs.uk/media/5079/guidelines-pharmacological-management-of-dementia-220920.pdf.

Також слід заохочувати медсестринський персонал і членів родини використовувати щоденник / нотатки щодо зазначення поведінки пацієнта як корисної оцінки можливих причин проблем і відповіді на лікування.

Для запису симптомів, як зазначають розробники, варто застосовувати поведінкові таблиці. Мультидисциплінарна команда має задокументувати, які ризики бере на себе, чому їх бере і коли це слід переглянути, особливо в разі використання фармакологічних підходів.

Потенційні методи лікування некогнітивних симптомів деменції можна розділити на дві групи: фармакологічні та нефармакологічні. Метою фармакологічних втручань, які охоплюють використання антидепресантів, антипсихотиків, нормотиміків і препаратів для зміни режиму сну, є корекція проблемної поведінки особи з деменцією.

На противагу цьому, діапазон немедикаментозних втручань є ширшим, вони можуть залучати підходи, спрямовані на: відновлення режиму сну за допомогою терапії яскравим світлом або збільшення рівня активності особи з деменцією; заспокоєння і відволікання збудженого пацієнта; зміну поведінки доглядальника, що допомагатиме краще справлятися з особою, яка страждає на деменцією, та керувати нею.

Оскільки перебіг некогнітивних симптомів деменції часто варіює, до призначення фармакотерапії слід використати тактику пильного очікування та спостереження.

Перш ніж розпочати нефармакологічне або фармакологічне лікування з приводу дистресу в осіб, які живуть із деменцією, необхідно провести структуроване оцінювання, щоб дослідити можливі його причини та перевірити й усунути клінічні чи зумовлені оточенням причини, як-от фізичні захворювання (інфекції, делірій, біль); депресія / тривога (Taylor et al., 2018; Summary of Product Characteristics for Donepezil, Rivastigmine, Galantamine and Memantine, 2019).

На рисунку 3 наведено порядок дій при лікуванні пацієнтів із некогнітивними симптомами деменції.

Нефармакологічні підходи

Поведінкові стратегії та немедикаментозні втручання, як зазначають автори, слід використовувати як першу лінію терапії для осіб із поведінковими та психологічними симптомами деменції, як-от агресія.

Зокрема, як початкове та постійне лікування слід запропонувати психосоціальні втручання та зміни середовища для зменшення дискомфорту осіб із деменцією.

Для пацієнтів, які переживають збудження чи агресію, необхідно запропонувати персоналізовані заходи, що сприятимуть їх залученню до процесу лікування, відчуттям задоволення та зацікавленості.

Фармакологічне лікування

Багато класів препаратів, як свідчить практика, нині застосовують для лікування некогнітивних симптомів деменції, і здебільшого — поза показаннями.

Потенційні переваги використання цих препаратів, як-от зниження ознак депресії та нейропсихіатричних симптомів, слід розглядати, зважаючи на ризик побічних ефектів, зокрема серйозних. Деякі з них, особливо ті, які мають антихолінергічні властивості, як-от антипсихотичні засоби, можуть спричиняти сплутаність свідомості або погіршувати когнітивні функції (рис. 3).

Крім того, треба пам'ятати, що для пацієнтів старшої вікової групи вживання психотропних препаратів слід починати з низьких доз і збільшувати повільніше, ніж для дорослих молодшого віку. Фармакологічне лікування некогнітивних симптомів деменції зазвичай розпочинає вузький спеціаліст.

Антиконвульсанти

Вальпроат

В осіб із деменцією, як зазначають розробники, не слід призначати вальпроат для зменшення збудження або агресії, якщо це не рекомендовано для іншого стану.

Карбамазепін

Призначення карбамазепіну можна розглянути для вирішення проблем із поведінкою, як-от збудження, агресія та симптоми манії. Згаданий препарат використовують поза показаннями.

Препарати для лікування деменції

Доказові дані щодо застосування засобів для лікування деменції нині є суперечливими, а ефект у кращому разі — помірним.

Антидепресанти

Згідно з настановами NICE, антидепресанти не слід застосовувати в плановому порядку для лікування легкої та помірної депресії в осіб із деменцією легкого та помірного ступенів тяжкості. Однак тразодон у початковій дозі 50 мг перед сном іноді використовують для зменшення некогнітивних ознак деменції. Докази ефективності антидепресантів для лікування деменції наразі є обмеженими; вважається, що ці препарати сприяють зменшенню дратівливості та збудження завдяки заспокійливій дії.

Інші засоби

Нині для лікування деменції широко використовують бензодіазепіни, але їх ефективність підтверджено недостатньо. Вони можуть зумовлювати парадоксальне збудження та розгальмування у деяких пацієнтів і, можливо, спричиняти підвищений ризик падіння.

Лоразепам ліцензований для короткочасного використання як засіб для зменшення збудження й тривоги. Його можна застосовувати нетривалими курсами, якщо наявний заспокійливий або седативний ефект. Зазвичай дозування для літніх осіб становить 0,5–2,0 мг/день у кілька приймань. Часто для зменшення проявів некогнітивних симптомів деменції використовують прометазин завдяки його заспокійливій дії. Він має сильну антихолінергічну дію і потенційно може спричинити значні когнітивні порушення. Цей препарат слід застосовувати лише короткостроково, а доказових даних щодо його ефективності замало. Початкова доза прометазину становить 25 мг/добу.

Антипсихотики

Призначати антипсихотичні засоби слід лише особам із деменцією, які ризикують завдати шкоди собі чи іншим, або відчувають збудження, галюцинації чи маячіння, які призводять до сильного дистресу. Необхідно також брати до уваги анамнез пацієнта, оцінюючи чинники цереброваскулярного ризику та потенційний вплив терапевтичних заходів на когнітивні функції. Перш ніж розпочати лікування антипсихотиками, треба обговорити потенційні користь і шкоду з пацієнтом та членами його родини чи опікунами (за потреби). У такому разі можна скористатися рекомендаціями фахівців NICE, доступними за посиланням: https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/resources/antipsychotic-medicines-for-treating-agitation-aggression-and-distress-in-people-living-with-dementia-patient-decision-aid-pdf-4852697005.

При застосуванні антипсихотиків, як зазначають автори, необхідно використовувати найнижчу ефективну дозу засобу та протягом найкоротшого часу, а також оцінювати стан пацієнта щонайменше що 6 тижнів, щоб мати змогу перевірити, чи він усе ще потребує медикаментозної терапії. Зокрема, припиняти лікування антипсихотиками слід, якщо пацієнт не отримує безсумнівної постійної користі такого приймання і лише після обговорення з пацієнтом та членами його родини / опікунами.

Треба також переконатися, що пацієнти з деменцією можуть продовжувати отримувати доступ до психосоціальних втручань та змін оточення і впродовж застосування антипсихотичних засобів, і після припинення лікування.

За отриманими даними нещодавнього дослідження, не виявлено істотних відмінностей між показниками ефективності та безпеки застосування арипіпразолу, оланзапіну, кветіапіну та рисперидону (Yunusa et al., 2019). Отже, підхід до терапії має бути індивідуальним.

Дозування

Лікування рисперидоном слід починати з 250 мкг двічі на добу, потім збільшувати дозу з кроком по 250 мкг двічі на добу через день із корекцією відповідно до ефективності; звичайне дозування становить 500 мкг двічі на добу (максимальне — 1 мг двічі на добу). Початкова доза промазину — 25 мг на добу, максимальна — 25–50 мг чотири рази на добу; вказаний препарат ліцензований для лікування збудження, зокрема психомоторного, в осіб літнього віку. Початкова доза кветіапіну становить 12,5 мг на добу; не призначати понад 100 мг/добу без консультації спеціаліста.

Ризики, пов'язані з використанням антипсихотиків

Застосування антипсихотичних препаратів, як атипових, так і типових, у пацієнтів із деменцією пов'язане зі значним збільшенням ризику інсульту та смерті. Слід пам'ятати, що в осіб із деменцією з тільцями Леві або деменцією внаслідок ХП антипсихотичні засоби можуть погіршити рухові особливості стану, а в деяких випадках зумовити тяжкі реакції чутливості.

Антипсихотичні засоби, ліцензовані для застосування при деменції

Єдиними антипсихотичними засобами, які дозволені у Великій Британії для лікування деменції, є рисперидон та галоперидол. Причому рисперидон схвалений лише для короткочасного (до 6 тижнів) лікування стійкої агресії у пацієнтів із помірною або тяжкою формою ХА у разі браку відповіді за немедикаментозних підходів і ризику завдання шкоди собі або іншим особам.

Галоперидол рекомендовано лише для лікування пацієнтів зі стійкою агресією та симптомами психозу за помірної та тяжкої деменції Альцгеймера та судинної деменції, якщо немедикаментозне лікування виявилося неефективним і коли є ризик завдання шкоди собі чи іншим.

Лікар, який робить призначення, має дотримуватися відповідних фахових рекомендацій, беручи на себе повну відповідальність за прийняття такого рішення. Крім того, слід отримати та задокументувати інформовану згоду пацієнта.

Решта антипсихотичних засобів, які використовують для лікування деменції, не є ліцензійними.

Депресія та тривога

Для осіб із деменцією легкого та середнього ступенів тяжкості, які страждають на легку й помірну депресію та/або тривогу, як зазначають розробники, слід розглянути застосування психологічного лікування. Не варто призначати в плановому порядку антидепресанти для лікування легкої та помірної депресій пацієнтам із деменцією легкого та помірного ступенів тяжкості, якщо вони не показані за наявності серйозних проблем із психічним здоров'ям.

Проблеми зі сном

За настановами NICE, для лікування безсоння в осіб із ХА не варто призначати мелатонін. У разі проблем зі сном слід розглянути персоналізований багатокомпонентний підхід, який охоплює навчання гігієни сну, вплив денного світла, фізичні вправи та індивідуальну активність.

Біль

Біль є одним із найпоширеніших симптомів у пацієнтів із деменцією. Однак часто його не розпізнають у належний спосіб і не призначають адекватного лікування, оскільки з розвитком деменції пацієнту стає все важче повідомляти про свої потреби (Warden et al., 2003; Rasmussen et al., 2014; Taylor et al., 2018; WHO, 2019).

Використання структурованого інструментального методу, як-от шкали оцінювання болю за прогресування деменції (PAINAD), слід розглянути на додаток:

1) до самостійного оцінювання болю пацієнтом і стандартної клінічної оцінки болю в осіб із помірною та тяжкою деменцією;

2) до стандартного клінічного оцінювання для пацієнтів із деменцією, які не можуть самостійно повідомити про біль.

Повторне оцінювання болю, як зазначають розробники, необхідно проводити в пацієнтів із деменцією:

- які, ймовірно, відчувають біль;
- у яких спостерігаються зміни поведінки, що можуть бути спричинені болем;
- після будь-якого втручання з метою купірування болю.

Крім того, необхідно також розглянути використання поетапного протоколу лікування пацієнтів із деменцією, які страждають від болю. Він має урівноважувати ефекти терапії, спрямованої на знеболювання, та потенційні несприятливі явища.

Застосування немедикаментозних процедур, зокрема масажу, грілок, легких фізичних вправ для зняття оніміння суглобів, надувних матраців та подушок, також можна розглянути для зменшення болю.

Фармакологічні втручання

Призначаючи фармакотерапію при больовому синдромі, слід дотримуватися таких принципів:

1. Починати лікування з низьких дозувань і титрувати їх повільно («start low and go slow»).
2. Титрувати аналгетики відповідно до реакції пацієнта, а не до дозування.
3. Брати до уваги той факт, що пацієнти з деменцією мають підвищену чутливість до побічних ефектів ліків.
4. Обрати найменш інвазивний шлях уведення ліків; можуть бути цінними трансдермальні або місцеві форми препаратів; у разі труднощів із ковтанням бажано використовувати пластир або рідку форму.
5. Розуміння причин болю часто допомагає запобігти йому завдяки використанню знеболення заздалегідь, наприклад, за 15–20 хвилин до болісної зміни пов'язки.
6. Намагатися дотримуватися відповідності тривалості впливу лікарського засобу та тривалості болю, тобто застосовувати препарати довгочасної дії, щоб запобігти повторній появі хронічного болю, та препарати короткої дії — для купірування короткочасного болю.
7. Більшість пацієнтів із деменцією можуть отримувати терапію аналгетиками, що відповідає КРОКУ 1 схеми лікування болю, розробленої Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ); дуже небагатьом пацієнтам знадобиться використання слабких або сильних опіоїдів (КРОКИ 2 і 3 відповідно); ознайомитися зі схемою можна за посиланням: https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en.

Неопіоїдні препарати

Серед неопіоїдних засобів використовують:

- Парацетамол — пробну терапію вказаним препаратом слід розглядати як засіб лікування першої лінії у всіх пацієнтів із гострим або хронічним болем, якщо вони не мають протипоказань; доступний у різних формах.
- Антидепресанти.
- Протиепілептичні засоби (антиконвульсанти).
- Нестероїдні протизапальні препарати.
- Препарати інших класів.

Застосування опіоїдів

У разі призначення опіоїдів необхідно дотримуватися таких принципів:

1) лікування має бути індивідуалізованим відповідно до типу болю, який відчуває пацієнт;

2) починати терапію необхідно з найменшої рекомендованої дози;

3) якщо потрібно посилити лікування, слід дотримуватись рекомендацій, наведених у схемі ВООЗ;

4) найкращими вважають пероральні форми препаратів; пластири слід використовувати з обережністю;

5) необхідно активно запобігати поширеним побічним ефектам, особливо закрепам та/або блюванню;

6) слід регулярно переглядати схему лікування, особливо для пацієнтів із виразною депресією.

Запобігання падінням

Рекомендації щодо контролю ризику падінь в осіб, які страждають на деменцію, представлено у настановах NICE щодо падінь у пацієнтів похилого віку, а також у відповідному документі для клієнтів медзакладів HPFT (NICE CG161, 2013; HPFT Service User Falls Prevention and Management Policy and Procedure, 2018).

При використанні згаданих вказівок слід зважати на те, що особам із деменцією може знадобитися додаткова підтримка, а також брати до уваги, що багатофакторні втручання можуть бути непридатними для пацієнтів із тяжкою деменцією.

Нетримання сечі

Рекомендації щодо фармакотерапії гіперактивного сечового міхура, зокрема використання мірабегрону, зазначено у відповідних настановах NICE (NICE TA290, 2013). Необхідно зважати на те, що багато препаратів від нетримання сечі мають антихолінергічну дію і можуть погіршити перебіг деменції.

Приховане введення ліків

Іноді для осіб із деменцією стає необхідним спосіб прихованого введення ліків персоналом або доглядальниками, тобто без відома пацієнта або його усвідомленої згоди (як-от замасковане додавання препаратів до їжі чи напоїв).

Як зазначають розробники, для застосування підходу до прихованого введення препаратів стан пацієнта має бути оцінений як такий, за якого він не здатний дати згоду, а ліки, які вводитимуть у такий спосіб, слід вважати необхідними.

Після того, як стан пацієнта оцінено як такий, за якого він не здатний уже приймати рішення щодо приймання ліків, такі рішення в його інтересах прийматимуть у рамках зустрічі багатопрофільної команди фахівці та доглядальники пацієнта. Для отримання додаткової інформації необхідно звернутися до відповідних рекомендацій HPFT (HPFT Covert Administration of Medicines Policy, 2018).

Паліативна допомога та догляд наприкінці життя

Зокрема, починаючи зі встановлення діагнозу, необхідно пропонувати пацієнтам із деменцією гнучку паліативну допомогу, зважаючи на їхні потреби та можливе непередбачуване прогресування хвороби.

У разі наближення кінця життя пацієнта з деменцією необхідно скористатися випереджальним плануванням надання належної медичної допомоги. Крім того, до такої стратегії в міру можливості слід залучати як пацієнта, так і членів його родини чи доглядальників, а також застосовувати принципи прийняття оптимальних рішень, якщо пацієнт самостійно не має змоги приймати відповідного рішення щодо власного догляду (SCIE, 2018).

За рекомендаціями HPFT (HPFT Mental Health Services for Older People — Inpatient Organic Assessment and Treatment Operational Policy, 2019) для стаціонарних пацієнтів необхідно розглянути форми догляду з тими з них, які здатні на це, та з доглядальниками, якщо пацієнт не має такої можливості.

Підготувала ***Наталія Купко***

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