

# Деменції: сучасні підходи до діагностики й лікування

О.С. Чабан, О.О. Хаустова

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** У статті розглянуто класифікацію деменцій, диференціальний діагноз та можливі варіанти лікування. Увага акцентується на препараті донепезил, який є можливим препаратом вибору в лікуванні деменції будь-якого ступеня тяжкості, у тому числі на найбільш ранніх стадіях, з огляду на його ефективність і параметри безпеки. Нові потенційно ефективні патогенетичні ліки для деменції, які наразі розробляються на основі молекули донепезилу, дозволять у майбутньому зупинити світову епідемію деменції й забезпечити високу якість життя пацієнтам із порушенням когнітивного функціонування.

**Ключові слова:** деменція, диференціальний діагноз, варіанти лікування, донепезил.

За даними звіту ВООЗ, який у 2015 році був підготовлений до Міжнародного дня людей похилого віку, у світі до 2050 року кількість осіб віком понад 60 років має збільшитися вдвічі, що, у свою чергу, вимагає кардинальних нових підходів до медико-соціальних змін у більшості країн світу. Україна також «дотримується» світових тенденцій у цьому питанні, зважаючи на те, що вже з 2010 року питома вага популяції осіб віком понад 60 років перебільшила 20% і надалі продовжує зростати [1]. За даними експрес-випуску Державної служби статистики України 21.06.2018 № 148/0/10.2вн-18, зберігається постаріння населення (рис.).

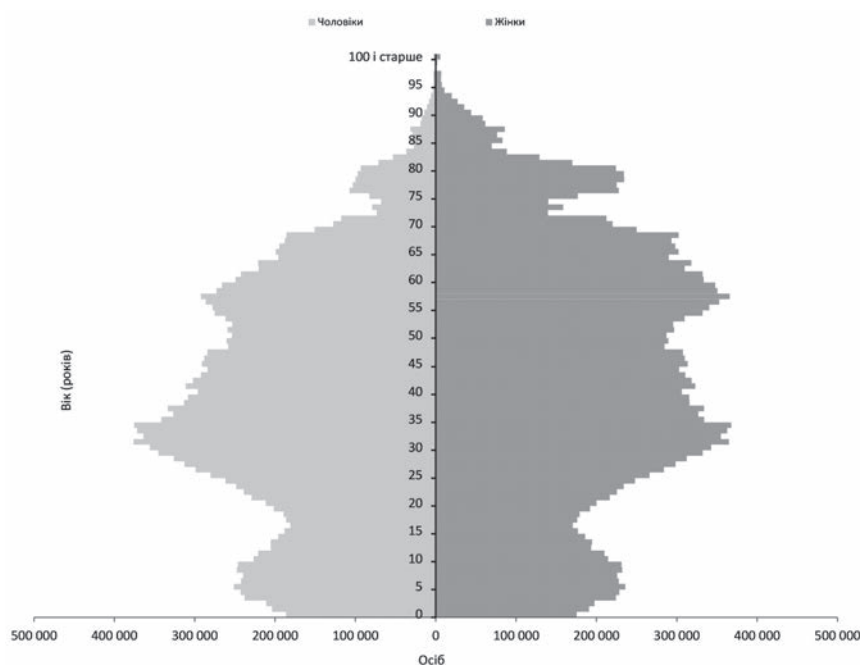
Поширеність психічних розладів серед когорти осіб віком 65+ за даними дослідження PSICOTARD становила 46,1% [3], а середньосвітовий показник дорівнював 32,4% ще станом на 2005 рік [4]. Когнітивні порушення очолюють рейтинг психічних розладів у старших вікових групах, сягаючи, за даними різних досліджень, 20% і більше [3].

Отже, увага багатьох науковців прикута до **деменції** — хронічного прогресуючого погіршення когнітивного функціонування, яке з часом обмежує можливість людини обходитися без сторонньої допомоги. При цьому захворюванні вражаються різні складові

© О.С. Чабан, О.О. Хаустова

розумової функції, включаючи пам'ять, судження, мову, зорове сприйняття тощо, але здатність затримувати увагу залишається збереженою до найважчих стадій хвороби. Деменція може спричинятися зворотними й незворотними причинами. До *зворотних* причин відносяться депресія, захворювання щитоподібної залози, вітамінодефіцити (В<sub>12</sub>, фолієва кислота), алкогольна або фармакоінтоксикація, компенсована гідроцефалія, субдуральна гематома, сифіліс тощо. Серед дементуючих процесів *незворотного* типу варто насамперед відзначити хворобу Альцгеймера, судинну деменцію і змішану (поєднання цих процесів), а також деменцію з тільцями Леві, деменцію при хворобах Паркінсона, Кройцфельда — Якобса і Піка [5-7].

Для *диференціальної діагностики* форми деменції варто дотримуватись покрокового алгоритму. Першим кроком є збір анамнезу з наголосом на темпоральному зв'язку з факторами ураження мозку і наявності особистої або родинної психіатричної обтяженості. Другим кроком є визначення структури й особливостей нейропсихологічного дефіциту для верифікації ураження певної ділянки мозку. Третій крок дозволяє визначити особливості некогнітивних психопатологічних порушень і неврологічного дефіциту. Четвертий крок передбачає проведення па-



**Рисунок** Статеві-вікова піраміда населення України на 1 січня 2018 року [2]

раклінічного дослідження для виключення потенційно зворотних хворобливих станів та визначення специфічних біомаркерів окремих різновидів деменції [8].

**Деменція при хворобі Альцгеймера** — найбільш часта причина порушення пам'яті, інтелекту та вищої психічної діяльності в цілому в осіб похилого та старечого віку. Хворобі Альцгеймера притаманний поступовий розвиток, а амнестичний синдром є ранньою й основною ознакою розладу. У пацієнтів порушено негайне запам'ятовування від незначного до важкого ступеня, значно порушено відтерміноване пригадування і впізнавання матеріалу. Вони демонструють плоскі криві запам'ятовування з мінімальним впливом повторення матеріалу тестів [9].

*Ознаки легкого ступеня* хвороби включають розлад пам'яті, нездатність підрахувати гроші, сплутаність свідомості, зниження міркування, зміни настрою і підвищене збудження. *Ознаки середнього ступеня* включають значний розлад пам'яті та свідомості, неможливість впізнавати людей, порушення мови і мислення, тривогу, занепокоєння, дромоманію, повторення слів. Надалі формується тяжкий афато-апракто-агностичний синдром. Множинні когнітивні порушення перешкоджають нормальному професійному та соціальному функціонуванню пацієнта [10].

Окрім облігатних (когнітивних) проявів у структурі деменції при хворобі Альцгей-

мера часто виявляються *некогнітивні розлади*, у тому числі афективні, маячні, галюцинаторні та потьмарення свідомості (найчастіше стани сплутаності). Неврологічні симптоми можуть бути відсутніми до останніх стадій розладу [11].

До *специфічних нейровізуалізаційних ознак* хвороби Альцгеймера за даними рутинної МРТ відносяться специфічні зони атрофії (медіальна скронева кора, гіпокамп та енторинальна кора). Неспецифічними ознаками є атрофія інших ділянок кори й атрофічна гідроцефалія. Взагалі вимірювання об'єму гіпокампа є найбільш дослідженим структурним

біомаркером діагностики хвороби Альцгеймера, а також оцінки ризику переходу в неї легких когнітивних порушень [12].

Швидкість зменшення об'єму гіпокампа при хворобі Альцгеймера сягає 3-7% щорічно, тоді як у здорових осіб зменшення гіпокампа не перевищує 0,9% на рік [13]. Методи тривимірної волюметрії дозволяють виявляти регіональне зменшення сірої речовини мозку як специфічної ознаки хвороби Альцгеймера, а саме медіальної і латеральної скроневої кори, асоціативних зон тім'яної кори [14, 15]. Більш швидка атрофія цих ділянок мозку асоційована саме з появою хвороби Альцгеймера порівняно зі стабільним перебігом легких когнітивних порушень [16]. Специфічними ознаками хвороби Альцгеймера за даними ПЕТ є зниження метаболізму в скроневої та асоціативній тім'яній корі, особливо в задній частині поясної звивини, а також у префронтальній асоціативній ділянці [17].

До *параклінічних критеріїв* хвороби Альцгеймера відносяться такі аномальні структури, як бляшки і клубочки, які у великих кількостях виявляються в головному мозку хворих осіб. Бляшки  $\beta$ -амілоїду — це скупчення протеїнів і клітинних уламків, які розташовуються навколо нервових клітин. Нейрофібрилярні клубочки — заплутані нитки, утворені всередині нервової клітини.

Утворення бляшки  $\beta$ -амілоїду відбувається таким чином. Білок-попередник амілоїду, що є попередником амілоїдних бляшок, проникає через клітинну мембрану нейрона, де піддається ферментативній фрагментації. Так утворюються фрагменти білків, включаючи  $\beta$ -амілоїд. Ділянки  $\beta$ -амілоїду скупчуються разом, формуючи бляшки. При хворобі Альцгеймера формування таких скупчень порушують функцію нейрона, що, у свою чергу, порушує роботу гіпокампа та інших відділів кори головного мозку [18, 19].

Нейрони мають внутрішній каркас, який представлений мікротрубочками.  $\tau$ -білок стабілізує мікротрубочки. При БА спостерігаються зміни  $\tau$ -білка, що призводить до руйнування мікротрубочок і скупчення фрагментів  $\tau$ -білка у формі нейрофібрилярних клубочків.

Як і зазначалось раніше, ознаки хвороби Альцгеймера спочатку виявляються в енторинальній корі, потім у гіпокампі. В уражених ділянках відмирають нервові клітини, унаслідок значного некрозу нейронів кора мозку зморщується. Органічні зміни спостерігаються за 10-20 років до перших клінічних проявів розладу.

Декілька нейромедіаторних систем ушкоджені при хворобі Альцгеймера, але найбільше значення в її патогенезі належить центральному ацетилхолінергічному дефекту в гіпокампі та кірковій речовині півкуль головного мозку [20]. Саме з прогресуванням цього дефекту пов'язане прогресивне порушення пам'яті та інших когнітивних функцій у межах клінічної картини деменції. Відомо, що ступінь ацетилхолінергічного дефіциту в кіркових відділах відповідає зменшенню кількості нейронів у базальних відділах головного мозку, особливо в ділянці базального ядра Мейнерта, де й розташовані нейрони, які продукують ацетилхолін. Крім того, у пацієнтів із хворобою Альцгеймера в кіркових відділах мозку зменшується кількість холінергічних рецепторів, знижується активність ацетилхолінестерази та ступінь захоплення холіну, зменшуються холінергічні кортикальні проєкції [21].

Утім, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню різних аспектів діагностики й лікування деменції, особливо при хворобі Альцгеймера, ми маємо визнати, що з точки зору доказової ме-

дицини наші втручання спрямовані на різні стадії розладів, коли вони є симптоматичними, замісними, але не патогенетичними без впливу на розвиток хворобливого процесу.

Позитивним зрушенням ми можемо вважати спрямовані на зменшення стигматизації принципів *зміни у DSM-5*, де термін «деменція» замінено на «великий нейрокогнітивний розлад» і окремо введено поняття «малий нейрокогнітивний розлад», причому пам'ять не є облігатним доменом порушень [22].

Основні критерії при *малому нейрокогнітивному розладі*: когнітивний дефіцит відхиляється від норми на 1-2 стандартних відхилення, не порушує незалежність пацієнта в повсякденному житті, порушуються стратегії пристосування.

При *великому нейрокогнітивному розладі* когнітивний дефіцит відхиляється від норми понад 2-3 стандартних відхилення, порушує незалежність пацієнта в повсякденному житті (необхідна хоча б мінімальна допомога).

Сприяння незалежності має важливе значення на всіх стадіях терапії деменції [23]. Незважаючи на те, що рівень незалежності зменшується з прогресивністю стадії деменції та інших захворювань, для забезпечення достатньої якості життя і благополуччя важливо дотримуватися балансу між доглядом за пацієнтом та його продуктивністю, дозвіллям, соціальною та духовною діяльністю [24, 25].

Цьогорічні дослідження свідчать, що очікується триразове збільшення кількості пацієнтів із деменцією в найближчі 30 років. Також підкреслюється, що сучасне лікування деменції здатне полегшувати її симптоми, але не впливає на її попередження. Наголошується на критичній необхідності запровадження нових стратегій щодо світової епідемії деменції, яка невпинно насувається. Ці стратегії, у тому числі, мають включати розробку ліків, спроможних відвернути накопичення патологічних протеїнів та їх сегментів, що з часом призводять до деменції. Необхідно застосування таких ліків ще на доклінічному етапі разом із модифікацією факторів ризику [26].

Загально визнаними щодо профілактики деменції вважаються три напрямки: когнітивні тренінги, контроль артеріального тиску в пацієнтів із гіпертензією та збільшення

фізичної активності. У нещодавньому огляді, опублікованому в журналі *Lancet* [27], було наголошено, що 35% випадків деменції можна запобігти завдяки впливу на 9 здатних до модифікації факторів ризику, а саме: низький рівень освіти, втрата слуху в середньому віці, ожиріння й гіпертензія (разом), депресія в похилому віці, тютюнопаління, низька фізична активність, цукровий діабет і соціальна ізоляція. Причому, як наголошується, необхідною є модифікація цих факторів ризику не менше ніж за 10 років до появи симптомів деменції, а належний рівень освіти треба забезпечувати ще з дитинства.

У цьому ж огляді було наголошено на ключових пунктах щодо ведення пацієнтів із деменцією, які надалі знайшли своє відображення в оновленій настанові NICE. Серед них варто звернути увагу на індивідуалізовану адекватну терапію інгібіторами АХЕ на усіх стадіях захворювання та мемантином при тяжкій деменції, залучення родини до лікувального процесу, належний догляд за пацієнтами без стигматизації і надмірної опіки зі збереженням автономності і дотриманням прав пацієнтів із деменцією.

**Оновлені рекомендації NICE** з оцінки, менеджменту й догляду пацієнтів із деменцією були опубліковані в червні 2018 року [28]. Вони насамперед стосуються того, як слід оцінювати й діагностувати деменцію з позицій пацієнт-центрованого підходу з урахуванням конкретних потреб кожної людини, яка живе з деменцією. Частина рекомендацій присвячена питанням залучення пацієнтів із деменцією та їх опікунів до процесу прийняття рішень щодо лікування і догляду, щоб вони могли отримати необхідну допомогу та підтримку.

Окремо виділені принципи пацієнт-центрованої допомоги як підґрунтя належної клінічної практики в справі лікування деменції. Вони підкреслюють людську цінність пацієнтів із деменцією (незалежно від віку або когнітивних розладів), їх сімей та опікунів; індивідуальність пацієнтів із деменцією та вплив їх особистості й життєвого досвіду на реакцію щодо захворювання; важливість точки зору пацієнтів, а також їх відносин і взаємодії з іншими людьми.

Велику увагу приділено не тільки **психосоцiальній**, але й **комунікативній** складовій у створенні *терапевтичного альянсу* з пацієнтами та їх родинами/опікунами.

Пацієнти мають заохочуватися до висловлення своїх власних поглядів і думок щодо подальшого життя з хворобою, причому вони самі мають вирішувати, кому і в якому обсязі поширювати інформацію щодо свого розладу (у межах чинного законодавства). Потрібно надавати пацієнтам у доступному для розуміння усному і письмовому вигляді інформацію щодо підтипу деменції і його ймовірного прогресування; юридичних прав та обов'язків; контактів із працівниками охорони здоров'я, соціальних служб та груп підтримки. Варто пам'ятати, що пацієнти мають право й можливість як відмовитись від лікування, так і змінити будь-яке зі своїх попередніх повідомлень та прийнятих ними рішень. Потрібно також інформувати опікунів пацієнтів із деменцією про те, що вони мають право на власні потреби та перепочинок, а також їм слід надавати доступ до психолого-педагогічних і професійних навичок.

**Для діагностики деменції** необхідно використовувати загальноприйняті перевірені критерії, які знайшли своє відображення у відповідних клінічних настановах. У клінічній настанові NICE, наприклад, йдеться про визначення тяжкості деменції при хворобі Альцгеймера за оцінкою Mini Mental State Examination (MMSE): легкий ступінь — 21-26 балів; помірний ступінь — 10-20 балів; помірно важка хвороба Альцгеймера — 10-14 балів; важка хвороба Альцгеймера — менше ніж 10 балів. Але, зважаючи на час проведення тестування та ймовірний вплив на його результати освітнього рівня й культуральних особливостей, для первинної ланки медичної допомоги рекомендовані інші короткі перевірені інструменти, такі як 10-point cognitive screener (10-CS), 6-item cognitive impairment test (6CIT), Mini-Cog тощо, а не довші методики, такі як MMSE. Також для діагностики підтипу деменції рекомендовано визначення *біомаркерів* і проведення *нейровізуалізації* [28].

**Метою лікування** пацієнтів із деменцією є насамперед сприяння їх незалежності, а також підтримці функціонування та лікуванню симптомів, включаючи когнітивні, некогнітивні (галюцинації, марення, тривога, помітне збудження та пов'язана агресивна поведінка), поведінкові та психологічні симптоми. Кожному пацієнту з деменцією

необхідно забезпечити наявність єдиного медичного або соціального працівника для координації всього комплексу медико-соціальної допомоги.

**Нефармакологічне лікування** пацієнтів із деменцією включає соціальну підтримку, збільшення допомоги з повсякденною роботою, інформацією та освітою, особистою гігієною та іншими сферами життєзабезпечення силами опікунів, родини, друзів, груп підтримки та соціальних служб.

Для пацієнтів із деменцією легкого та помірного ступеня **доцільно** використовувати *групову пізнавальну стимулюючу терапію*, а не когнітивні тренінги або міжособистісні методи психотерапії. **Недоцільною** в таких випадках є неінвазивна стимуляція мозку, як і акупунктура для лікування деменції.

**Фармакологічні втручання** для деменції, на жаль, сьогодні не виправдовують очікувань пацієнтів на їх родин, тому на побутовому рівні ми можемо побачити досить екзотичні методи лікування таких пацієнтів, які відбирають час і кошти, але не є дієвими. У рекомендаціях окремо наголошується на **недоцільності** *женьшеню, добавок вітаміну E, вітаміну B та фолієвої кислоти, біодобавок або рослинних лікарських засобів для лікування деменції*. Крім того, *недоцільними для сповільнення прогресування хвороби Альцгеймера є ліки від діабету, гіпертензії, статини й нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ), включаючи аспірин*.

Не існує станом на тепер ліків від хвороби Альцгеймера [29]. **Поточний менеджмент** цього розладу включає в себе лікування когнітивних, некогнітивних та поведінкових симптомів. Інгібітори антихолінестерази (АХЕ) (донепезил, галантамін і ривастигмін) та мемантин є фармакологічними методами, доступними спеціально для хвороби Альцгеймера.

*Три інгібітори АХЕ* — донепезил, галантамін і ривастигмін рекомендовані як **варіанти терапії** деменції легкого і помірного ступеня при хворобі Альцгеймера. *Мемантин* рекомендується як варіант для лікування хвороби Альцгеймера з тяжким або помірним ступенем деменції за умови непереносимості або наявності протипоказань до інгібіторів АХЕ. Причому всі ці препарати мають бути призначені вже на первинному рівні надання допомоги лікарем загальної

практики — сімейної медицини, який має досвід терапії пацієнтів із деменцією (за відсутності досвіду — після консультації лікаря з досвідом: психіатра, невролога, геріатра тощо). Припинення терапії інгібіторами АХЕ (замісна терапія) у людей із хворобою Альцгеймера недоцільно через повернення симптоматики захворювання без ліків, про що необхідно попередити пацієнта і його родичів/опікунів.

При призначенні інгібітора АХЕ (донепезил, галантамін або ривастигмін) **лікування слід, як правило, починати з препарату з найнижчим рівнем витрат на придбання** (з урахуванням необхідної добової дози та ціни за дозу, коли терапія вже розпочата). Проте альтернативний інгібітор АХЕ може бути призначений, якщо він вважається доцільним для прийому з урахуванням несприятливих подій, комплаєнтності пацієнта, супутніх ліків, можливості їх взаємодії та особливостей профілів дозування.

Для фармакологічного лікування деменції не типу Альцгеймера рекомендовано таке: при легкому та помірному ступені деменції з тільцями Леви — **донепезил або ривастигмін**, або галантамін при їх непереносимості. При тяжкому ступені захворювання також доцільними є донепезил або ривастигмін. Якщо інгібітори АХЕ не переносяться або протипоказані, призначається мемантин.

Призначення інгібіторів АХЕ або мемантину при судинній деменції доцільне за умови підозри на коморбідну хворобу Альцгеймера.

Недоцільним є призначення інгібіторів АХЕ або мемантину пацієнтам із фронтотемпоральною деменцією й когнітивними порушеннями, викликаними розсіяним склерозом.

У рекомендаціях наголошується на тому, що високе **антихолінергічне навантаження** може спричинити когнітивні порушення, тим самим посилюючи когнітивні симптоми деменції або викликаючи помилкові позитивні діагнози: перевірені інструменти, такі як шкала антихолінергічних когнітивних навантажень, можуть визначити, чи це проблема [28].

Менеджмент некогнітивних симптомів має також дотримуватись засад доказової медицини з визначенням етіопатогенезу цих порушень і застосуванням відповідного нефармакологічного та/або фармакологічного лікування в найнижчій ефективній дозі і тривалості.

Незважаючи на тривалий *досвід використання інгібіторів АХЕ* в клінічній практиці, продовжується дослідження особливостей їх дії для покращання ефективності терапії пацієнтів із деменцією. У червні 2018 року був опублікований новий Кокранівський метааналіз щодо застосування *донепезилу* в лікуванні деменції при хворобі Альцгеймера [31]. Цей метааналіз є оновленою версією огляду, який уперше був опублікований ще в 1998 році.

Метою метааналізу було оцінити клінічну ефективність і безпеку *донепезилу* в пацієнтів із легкою, середньою або важкою деменцією внаслідок хвороби Альцгеймера; порівняти ефективність та безпеку різних доз *донепезилу*; оцінити вплив *донепезилу* на використання ресурсів охорони здоров'я та витрати.

Усього тридцять досліджень, в яких взяли участь 8257 учасників, відповідали критеріям включення до огляду. Із них 28 досліджень показали достатньо детальних результатів для метааналізу.

Основний аналіз із 13 досліджень із 3396 учасниками порівнював безпеку та ефективність *донепезилу* 10 мг/добу з плацебо протягом 24-26 тижнів лікування. Сім досліджень стосувалися пацієнтів із легким і помірним ступенем хвороби Альцгеймера, у двох дослідженнях брали участь пацієнти з помірним і тяжким ступенем розладу, а чотири дослідження були представлені пацієнтами з важкою хворобою Альцгеймера. Середній вік пацієнтів становив близько 75 років. Було визначено й те, що майже всі докази мали помірну якість, зумовлену обмеженнями дослідження.

Після 26 тижнів лікування *донепезил* порівняно з плацебо був пов'язаний із кращими результатами для когнітивного функціонування за шкалами Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog, діапазон від 0 до 70) — середня різниця (MD) -2,67; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -3,31 до -2,02; 1130 учасників, 5 досліджень; Mini-Mental State Examination MMSE — MD 1,05; 95% ДІ від 0,73 до 1,37; 1757 учасників, 7 досліджень; і Severe Impairment Battery (SIB, діапазон від 0 до 100) — MD 5,92; 95% ДІ від 4,53 до 7,31; 1348 учасників, 5 досліджень.

*Донепезил* також був пов'язаний із кращим функціонуванням, вимірним за допо-

могою шкали Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living score for severe Alzheimer's disease (ADCS-ADL-sev) — MD 1,03; 95% ДІ від 0,21 до 1,85; 733 учасники, 3 дослідження. Більша частка учасників, які лікувалися *донепезилом*, відчували поліпшення за шкалою загального враження від зміни клініки CGI-I (співвідношення шансів (OR) — 1,92; 95% ДІ від 1,54 до 2,39; 1674 учасники, 6 досліджень).

Між *донепезилом* і плацебо не було різниці для поведінкових симптомів, вимірних за шкалою Neuropsychiatric Inventory (NPI) — MD -1,62; 95% ДІ від -3,43 до 0,19; 1035 учасників, 4 дослідження; або Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) — 0,4 MD; 95% ДІ від -1,28 до 2,08; 194 учасники, 1 дослідження. Також не було різниці між *донепезилом* і плацебо для шкали якості життя (QoL) — MD -2,79; 95% ДІ від -8,15 до 2,56; 815 учасників, 2 дослідження.

Учасники, які отримували *донепезил*, частіше припиняли участь у дослідженнях до кінця лікування (24% порівняно з 20%, OR 1,25; 95% ДІ від 1,05 до 1,50; 2846 учасників, 12 досліджень) або відмічали побічні дії препаратів під час досліджень (72% порівняно з 65%, OR 1,59; 95% ДІ від 1,31 до 1,95; 2500 учасників, 10 досліджень). Не було доказів відмінності між *донепезилом* і плацебо для пацієнтів щодо загального використання медичних ресурсів.

У трьох дослідженнях порівнювали *донепезил* по 10 мг/добу із *донепезилом* по 5 мг/добу протягом 26 тижнів. Доза 5 мг була пов'язана з трохи гіршою пізнавальною функцією за ADAS-Cog, але не за MMSE або SIB, із трохи кращим рівнем QoL і меншою кількістю несприятливих подій і виведенням із лікування. У двох дослідженнях порівнювали *донепезил* по 10 мг/добу із *донепезилом* 23 мг/добу. Під час них були відсутні відмінності в результатах ефективності, але в групі з 10 мг/добу менша кількість учасників мали несприятливі події або відмовилися від лікування.

Автори дійшли висновків, що для пацієнтів із легким, помірним або тяжким ступенем деменції внаслідок хвороби Альцгеймера лікування *донепезилом* тривалістю від півроку до року було ефективним щодо покращання когнітивного функціонування, активізації повсякденної діяльності та загального поліп-

шення клінічного стану. Автори також відмітили наявність деяких доказів того, що використання донепезилу не дорожче за плацебо при оцінюванні загальної вартості медичних ресурсів. Ефективність донепезилу в дозі по 23 мг/добу не перевищувала ефективність донепезилу в дозі 10 мг/добу. У свою чергу, ефективність донепезилу в дозі по 10 мг/добу трохи перевищувала ефективність донепезилу в дозі 5 мг/добу, але темпи припинення лікування і кількість несприятливих подій корелювали з підвищенням дози.

Донепезил застосовується стільки часу, скільки спостерігається терапевтичний ефект; приймається ввечері, перед сном. На початку терапії — в дозі 5 мг один раз на добу протягом першого місяця лікування, далі призначається 10 мг на добу.

Є певні особливості дії донепезилу, які треба враховувати при його призначенні. Він має ваготонічний ефект, зумовлений власне фармакологічною дією. Крім того, у зв'язку з ризиком розвитку брадикардії з обережністю призначається пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла та іншими порушеннями суправентрикулярної провідності, не рекомендується при синоатріальній та атріовентрикулярній блокаді. Донепезил може посилити дію бета-блокаторів та інших препаратів, що уповільнюють серцеву провідність (наприклад, аміодарон) (табл.). Також як холиноміметик він може викликати екстрапірамідні симптоми (наприклад,

синдром паркінсонізму) або посилити цей побічний ефект нейролептиків (наприклад, сульпіриду) при комбінованій терапії. Також інгібітори АХЕ слід призначати з обережністю хворим на бронхіальну астму та обструктивні захворювання легень.

Отже, донепезил дійсно є можливим препаратом вибору в лікуванні деменції будь-якого ступеня тяжкості, у тому числі на найбільш ранніх стадіях, з огляду на його ефективність і параметри безпеки.

Плекаємо надію на те, що нові потенційно ефективні патогенетичні ліки для деменції, які наразі розробляються на основі молекули донепезилу, дозволять зупинити світову епідемію деменції й у майбутньому забезпечити високу якість життя пацієнтам із порушенням когнітивного функціонування.

## Список використаної літератури

1. Пінчук І.Я., Чайковська В.В., Стаднюк Л.А. та ін. Актуальні питання геронтопсихіатрії: навчальний посібник. — Тернопіль: ТзОВ «Терно-граф», 2010. — 432 с.
2. Експрес-випуск Державної служби статистики України від 21.06.2018 № 148/0/10.2вн-18.
3. Olivera J. et al. Prevalence of psychiatric symptoms and mental disorders detected in primary care in an elderly Spanish population. The Study: preliminary findings // International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences. — 2008. — Vol. 23, № 9. — P. 915-921.
4. Kessler R.C. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Archives of general psychiatry. — 2005. — Vol. 62, № 6. — P. 593-602.
5. Чабан О.С., Хаустова Е.А. Психосоматическая коморбидность и качество жизни у пациентов пожилого возраста // Таврический журнал психиатрии. — 2015. — Т. 19, № 3. — С. 13-21.
6. Хаустова О.О., Тещенко В.О. Сучасні підходи до профілактики та лікування деменцій // Архів психіатрії. — 2014. — № 3. — С. 93-96.
7. Чабан О.С., Хаустова О.О., Несторович Я.М. Невідкладна допомога в психіатрії та наркології. — К.: Медкнига, 2010.
8. Чабан О.С., Хаустова О.О. Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування). — К.: ТОВ «ДСГ Лтд», 2004. — С. 4-5.
9. Краткое руководство для родственников пациентов, страдающих деменцией / Н.А. Марута, А.М. Кожина, В.И. Коростий [и др.]. — Х., 2012. — 68 с.
10. Роль психотерапії в покращанні якості життя і задоволеності медичною допомогою у пацієнтів похилого віку з психічними розладами і поліморбідністю // Психосоматична медицина та загальна практика. Режим доступу: <https://doi.org/10.26766/pmgrp.v2i4.93>
11. Schoenberg M.R., Scott J.G. The neuropsychology referral and answering the referral question // The Little Black Book of Neuropsychology. — 2011. — P. 1-37.
12. Kornhuber J. et al. Early and differential diagnosis of dementia and mild cognitive impairment // Dementia and geriatric cognitive disorders. — 2009. — Vol. 27, № 5. — P. 404-417.
13. Raz N. et al. Differential aging of the medial temporal lobe a study of a five-year change // Neurology. — 2004. — Vol. 62, № 3. — P. 433-438.
14. Baron J.C. et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease //

**Таблиця** Взаємодія донепезилу з іншими препаратами [цит. за 32]

Вплив на метаболізм	Препарати (групи)	Дія
Донепезил не впливає на метаболізм	теофіліну, варфарину, циметидину, дигоксину	-
Метаболізм донепезилу пригнічують інгібітори СYP	кетоконазол, хінідин, ітраконазол, еритроміцин, флюоксетин	Підвищення концентрації Д. у сироватці крові
Метаболізм донепезилу прискорюють індуктори СYP	рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, алкоголь	Зниження концентрації Д. у сироватці крові
Синергізм	із сукцинілхоліном тощо, нейром'язовими міорелаксантами, холінергічними агоністами і бета-блокаторами (вплив на серцеву провідність)	Підсилення фармакологічних ефектів
Антагонізм	з антихолінергічними препаратами (атропін тощо)	Зміна (нейтралізація) фармакологічних ефектів

- Neuroimage. — 2001. — Vol. 14, № 2. — P. 298-309.
15. Busatto G.F. et al. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease // *Neurobiology of aging*. — 2003. — Vol. 24, № 2. — P. 221-231.
  16. Chetelat G. et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study // *Neuroimage*. — 2005. — Vol. 27, № 4. — P. 934-946.
  17. Schmidt D. et al. Confirmation rate of blinded 99m Tc-SPECT compared to neurochemical dementia biomarkers in CSF in patients with Alzheimer disease // *Journal of neural transmission*. — 2010. — Vol. 117, № 9. — P. 111-114.
  18. Wallin C. et al. The neuronal Tau protein blocks in vitro fibrillation of the amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) peptide at the oligomeric stage // *Journal of the American Chemical Society*. — 2018. Режим доступу: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jacs.7b13623>
  19. Hernández F. et al. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein // *Experimental neurology*. — 2010. — Vol. 223, № 2. — P. 322-325.
  20. Benarroch E.E. A cetylcholine in the cerebral cortex: Effects and clinical implications // *Neurology*. — 2010. — Vol. 75. — P. 659-665.
  21. Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера // *Журн. неврол. ім. Б.М. Маньковського*. — 2013. — № 1. — С. 88-101.
  22. Марута Н.А. Система диагностических подходов и критериев DSM-5: возможности для специалистов, работающих в сфере психического здоровья // *Нейроньюс*. — 2018. — № 2 (95). — С. 14-18.
  23. Laaksonen M., Blomgren J., Tuulio-Henriksson A. Sickness allowance histories among disability retirees due to mental disorders: A retrospective case-control study // *Scand. J. Public Health*. — 2015.
  24. Чабан О.С., Хаустова О.О. Терапія пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром X). *Современные подходы к терапии внутренних болезней. Методичний посібник*. — К., 2009. — С. 45-56.
  25. Georgakis M.K., Papadopoulos F.C., Protogerou A.D. et al. Comorbidity of Cognitive Impairment and Late-Life Depression Increase Mortality: Results From a Cohort of Community-Dwelling Elderly Individuals in Rural Greece // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2016.
  26. Yaffe K. Modifiable risk factors and prevention of dementia: What is the latest evidence? // *JAMA internal medicine*. — 2018. — Vol. 178, № 2. — P. 281-282.
  27. Livingston G. et al. Dementia prevention, intervention, and care // *The Lancet*. — 2017. — Vol. 390, № 10113. — P. 2673-2734.
  28. Pink J. et al. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance // *BMJ*. — 2018. — Vol. 361. — P. k2438.
  29. Хаустова Е.А. Психическое здоровье у людей пожилого возраста // *Мистецтво лікування*. — 2012. — № 1. — С. 77.
  30. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers: NICE guideline short version DRAFT (January 2018). Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/documents/short-version-of-draft-guideline>
  31. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2018. — Vol. 6. — P. CD00190.
  32. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г., Клебан Е.И. Терапія деменції: от ефективности к повышению качества жизни пациента // *Ліки України*. — 2011. — № 9. — С. 64-71.

Надійшла до редакції 26.10.2018 року

#### DEMENTIA: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT

O.S. Chaban, O.O. Khaustova

**Abstract.** The article deals with the classification of dementia, differential diagnosis, and possible treatment options. The emphasis is on the donepezil drug, which is a potential drug of choice in the treatment of dementia of any severity, including at the earliest stages, in view of its effectiveness and safety parameters. New potentially effective pathogenetic drugs for dementia, which are currently being developed on the basis of the molecule of donepezil, will allow in the future to stop the global dementia epidemic and provide the high quality of life to patients with cognitive impairment.

**Keywords:** dementia, differential diagnosis, treatment options, donepezil.