

## Деменції (огляд літератури)

### Частина 2. Деякі інші форми деменції. Лікування деменції\*

В.В. ОРЖЕШКОВСЬКИЙ, к. мед. н.; Н.Н. НЕВМЕРЖИЦЬКА

\*Закінчення. Початок статті – у журналі «Ліки України» №4 (150)/2011 р.

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ; Київська міська клінічна лікарня №12/

#### Резюме

##### Деменции (обзор литературы)

В.В. Оржешковский, Н.Н. Невмержицкая

В статье рассмотрены принципы клинической, инструментальной диагностики и лечения нейродегенеративных и сосудистых деменций и деменций, обусловленных нарушением ликвороциркуляции.

**Ключевые слова:** нейродегенеративная деменция, сосудистая деменция, лечение деменции

#### Summary

##### Dementia

V.V. Orzheshkovsky, N.M. Nevmerzhitska

The principles of clinical, instrumental diagnosis and treatment of the most common types of dementia are examined in the article.

**Key words:** neurodegenerative dementia, vascular dementia, treatment of dementia

## Хвороба Крейтцфельд–Якоба

Хвороба Крейтцфельд–Якоба (син.: трансмісивна спонгіоформна енцефалопатія, псевдосклероз спастичний, синдром кортико–стріоспінальної дегенерації, коров'ячий сказ) – переважно спорадичне нейродегенеративне захворювання, що характеризується швидко прогресуючою деменцією і міоклонією. Належить до рідкісних пріонових повільних захворювань [23, 27]. Відрізняється незвичайно тривалим (від кількох місяців до 20 років) інкубаційним періодом, повільно прогресуючим характером перебігу, несприятливим прогнозом. Симптоми хвороби стають очевидними, коли лікування проводити вже пізно і стан хворого стрімко погіршується [27].

**Етіопатогенез.** Збудником хвороби є аномальний різновид пріона. Пріон – це безнуклеїновий низькомолекулярний білок, стійкий до інактивуючого впливу [27, 64]. Нормальні пріони присутні в багатьох частинах тіла, однак найчастіше – в клітинах нервової системи [23, 27]. При потрапленні молекули патогенного пріона в організм людини він взаємодіє з розташованими поруч нормальними пріонами, і вони, повільно змінюючи свою просторову структуру, перетворюються на патогенні. Змінені пріони зливаються в нерозчинні білкові агрегати і руйнують клітини нервової системи [64]. Пріони надзвичайно стійкі до впливу зовнішніх факторів і навіть після фіксації формаліном тканини загиблених залишаються заразними. З усього живого пріон гине останнім [27].

**Патоморфологія.** Макроскопічно виявляють атрофію і губчасті (спонгіоформні) зміни речовини головного мозку. Гістологічно – спонгіоформну дегенерацію зі зменшенням числа нейронів, астрогліоз, амілоїдні бляшки, що містять аномальний пріоновий білок і відсутність запальних змін [27, 31, 64]. Руйнується переважно

но сіра речовина центральної нервової системи (ЦНС). Біла речовина півкуль, стовбур мозку і спинний мозок страждають рідко [31].

**Класифікація.** Виділяють чотири форми захворювання: спорадична, сімейна, ятрогенна і нова (атипова) [23, 27, 31].

**Клінічна картина.** Спорадична форма зустрічається найчастіше (майже 90% випадків) [31]. Зумовлена вона як точковими соматичними мутаціями, так і спонтанними перетвореннями нормального білка на патологічний – пріон (27). Спадкова форма становить близько 10% випадків захворювання, має аутосомно-домінантний характер успадкування. Відомо багато випадків передачі захворювання від хворої людини шляхом трансплантації рогівки, введення електродів у головний мозок (при нейрохірургічних операціях) або використання недостатньо очищеного людського гормону росту (ятрогенна форма). В останні роки описано кілька випадків захворювання у Великобританії та Франції (нова форма), як вважається, внаслідок вживання м'яса корів, хворих на спонгіоформну енцефалопатію (хворобу «скажених» корів) [31].

Вік хворих при спорадичній формі – від 55 до 70 років, при спадковій – від 40 до 55 років, всі хворі з новою формою були молодше 50 років [27].

На ранніх стадіях захворювання спостерігаються зниження пам'яті, порушення поведінки та інших вищих психічних функцій. У розгорнутій стадії хвороби завжди наявні психічні розлади (часто до вираженої деменції), в більшості випадків – міоклонічні посмикування різних груп м'язів та окремих пальців, а також мозочкова атаксія, окорухові і зорові порушення [23, 27, 31, 64]. Міоклонії зберігаються до смерті хворого. Екстрапірамідні порушення

у вигляді тремору, хореоатетозу, акінетико-ригідного синдрому [31]. Оскільки при спонгіоформній енцефалопатії до патологічного процесу може залучатися будь-який відділ нервової системи, можливі різноманітні неврологічні симптоми і ускладнення [27].

У розгорнутій стадії хвороби на електроенцефалограмі (за винятком нової форми) виявляються типові зміни у вигляді трифазних чи поліфазних гострих хвиль з частотою 1–2 Гц або спалаху високоамплітудних хвиль на фоні плоскої кривої. Ці періодичні гострі хвилі часто асиметричні і мають тенденцію до сповільнення при прогресуванні захворювання [27, 31, 64].

**Нейровізуалізація.** При магнітно-резонансній томографії (МРТ) виявляють характерні білатеральні гіперінтенсивні сигнали на T2-зважених зображеннях (симптом «медових сот»), а також атрофію півкуль великого мозку і мозочка, або не виявляють ніяких змін [27]. У багатьох випадках остаточний діагноз встановлюється лише при аутопсії або прижиттєвій біопсії мозку [23, 27]. У 90% випадків захворювання призводить до смерті протягом першого року хвороби [31].

Хворобу Крейтцфельд–Якоба слід припускати в усіх випадках деменції, які прогресують протягом місяців або 1–2 років і супроводжуються множинними неврологічними симптомами [27].

## Нормотензивна гідроцефалія

Нормотензивна гідроцефалія (НТГ) (син.: синдром Хакіма–Адамса) – синдром, що характеризується поєднанням деменції, порушення ходи і нетримання сечі при вираженому розширенні шлуночкової системи і нормальному тиску цереброспінальної рідини (ЦСР) [31, 52].

**Етіологія.** НТГ розвивається в результаті дисбалансу секреції та резорбції ЦСР. Порушення ліквородинаміки є ускладненням перенесених в анамнезі субарахноїдальних чи внутрішньомозкових крововиливів, черепно-мозкових травм, запального процесу (менінгоенцефаліт), перинатальних уражень головного мозку, об'ємних утворень (пухлини, аневризми мозкових судин), аномалій розвитку шлуночкової системи ЦНС чи перенесених операцій на головному мозку [1, 31]. При цьому може бути певний (іноді досить тривалий) період, під час якого гідроцефалія ніяк себе не проявляє. Приблизно в 30–50% випадків в анамнезі у пацієнтів з НТГ відсутні вказівки на будь-яку причину, в таких випадках встановлюють діагноз «ідіопатична нормотензивна гідроцефалія». За відсутності лікування в головному мозку хворих розвиваються незворотні дегенеративні та ішемічні зміни.

**Клінічна картина.** Класична тріада симптомів розвивається поступово протягом місяців чи років. Порушення ходи є домінуючим, а іноді і єдиним симптомом НТГ. На ранніх стадіях хвороби хода стає уповільненою і нестійкою. Пізніше з'являється так звана апраксія ходи, що проявляється утрудненням початку руху і поворотів, поганим контролем рівноваги. Характерна хода з шарканням і з широко розставленими ногами [1, 53]. По мірі прогресування захворювання знижується висота кроку, пацієнтам важко відірвати ноги від землі, спостерігаються часті падіння. При цьому пацієнти з НТГ можуть імітувати рухи ногами, які вони повинні здійснювати під час ходи, в положенні лежачи або сидячи [31, 53]. М'язовий тонус в ногах підвищений за пластичним типом, відзна-

чається паратонічна ригідність. В складних випадках виявляється спастичність, гіперрефлексія, патологічний рефлекс Бабінського [80]. Наявність симптоматики переважно у ногах при НТГ, можливо, пов'язана з тим, що рухові шляхи, що зв'язують кору головного мозку з нижніми кінцівками, розташовані більш медіально – біля стінок бокових шлуночків, а шляхи, що йдуть до верхніх кінцівок, – більш латерально [31, 57]. Порушення функції ходи у пацієнтів з НТГ зумовлені стисненням провідних шляхів, що пов'язують базальні ядра з лобними відділами, дисфункцією лобної кори і порушенням сенсомоторної інтеграції [38, 80].

Когнітивні порушення мають лобно-підкірковий характер. Ці розлади проявляються зниженням пам'яті, уповільненням швидкості психічних процесів і психомоторних реакцій, зниженням здатності використовувати набуті знання і пов'язані з дисфункцією передніх відділів головного мозку, що характерно для так званої субкортикальної деменції [31, 52, 80]. При нормотензивній гідроцефалії досить виражені психічні порушення. У пацієнтів з'являється аспонтанність, апатія, дезорієнтація, емоційна тупість і депресія. У деяких хворих можливий розвиток галюцинацій, манії, делірію. Аспонтанність хворих по мірі прогресування переходить в акінетичний мутизм, підвищену сонливість, сопор і вегетативний стан [80].

Лобний характер когнітивних розладів при НТГ зумовлений переважним розширенням передніх рогів бокових шлуночків, що супроводжується більш значною дисфункцією глибинних відділів лобних долей і передніх відділів мозолистого тіла [31]. Висловлюється припущення про те, що в основі когнітивних розладів лежать мікроциркуляторні церебральні порушення внаслідок стиснення капілярів підвищеним інтрапаренхіматозним тиском, тим більше, що за даними позитронної емісійної томографії при НТГ виявляється дифузне зниження метаболізму як у кіркових, так і в субкортикальних відділах [53]. Порушення функції тазових органів проявляється вже на ранніх стадіях захворювання у вигляді збільшення частоти сечовипускання і ніктурії. Потім приєднуються імперативні поклики і нетримання сечі. По мірі прогресування хвороби пацієнти перестають усвідомлювати поклики до випорожнення і некритично відносяться до факту мимовільного сечовипускання. Нетримання калу зустрічається рідко і на пізніх стадіях хвороби [31].

**Нейровізуалізація.** Комп'ютерна томографія (КТ) і МРТ дозволяють виявити розширені шлуночки головного мозку, в той час як коркові борозни залишаються в межах норми або незначно розширені [57]. За допомогою цих методик можна виключити інші причини гідроцефалії. Виявлення дрібних ішемічних вогнищ або лейкоареозу не суперечить діагнозу НТГ, оскільки можливе поєднання даного захворювання і цереброваскулярної недостатності. При НТГ особливо розширені ІІІ шлуночок, скроневі і фронтальні роги бокових шлуночків, що призводить до появи характерної форми шлуночкової системи у вигляді «метелика» на аксіальних зрізах [31, 57]. Розширення передніх рогів бокових шлуночків досягає 30% і більше від діаметра черепа [53]. Наявність перивентрикулярної трансепендімальної пенетрації ЦСР (підвищений сигнал в T2-режимі і режимі протонної щільності – за даними МРТ, гіподенсивні зони на КТ) у поєднанні з розширеними шлуночками є характерними нейровізуалізаційними ознаками НТГ у хворих похилого віку за відсутності ознак внутрішньочерепної оклюзії [53, 57]. Особливе значення надається методам МРТ-оцінки відтоку

# ГЛИАТИЛИН®



ХОЛИНа альфосцерат

пробуждение сознания

уникальный донор ацетилхолина

## ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(ишемический инсульт<sup>1,4</sup>, черепно-мозговая травма<sup>2,3</sup>)



Ампулы 1 000 мг  
1-2 амп/сут в/в или в/м

Капсулы по 400 мг  
2-3 капс/сут

- ✓ **Повышает уровень сознания при сопоре и коме<sup>3</sup>**
- ✓ **Защищает мозг от повреждения<sup>4</sup>**
- ✓ **Восстанавливает продуктивное мышление, движение, речь<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Barbagallo S.G. et al. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269.

<sup>2</sup> Савченко А. Ю. и соавт. Глиатилин в комплексном лечении черепно-мозговой травмы. Травма нервной системы, 2009; 75-89.

<sup>3</sup> Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.

<sup>4</sup> М.М. Одинак, И.А. Вознюк, М.А. Пирадов и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клин. и экслер. неврологии. 2010; Том 4, № 1: 20-28.

<sup>5</sup> L.Parnetti et al. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Drugs & Aging. 2001; Vol. 2, No. 3: 13-19.

ліквору з водопроводу [40]. За допомогою позитронної емісійної томографії виявляється зниження рівня метаболізму глюкози (загального і регіонарного) [78]. Моніторинг внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) за допомогою внутрішньошлуночкового датчика є найбільш сучасним методом діагностики НТГ і проводиться в спеціалізованих нейрохірургічних відділеннях [31].

## Лікування деменцій

Терапевтична стратегія ведення хворого з деменцією включає: динамічне спостереження за хворим, ранній початок лікування із застосуванням (по можливості) патогенетичної терапії, тривалість та безперервність терапії, лікування супутніх неврологічних, психіатричних та соматичних розладів, медичну, соціальну та професійну реабілітацію. Діагностичний аспект також впливає на терапевтичні підходи. Якщо встановлена потенційно зворотна деменція, серед розглянутих нами – деменція при нормотензивній гідроцефалії, можливо в деяких випадках проведення шунтувальної операції, яка може вплинути на подальше покращення когнітивних функцій пацієнта. Часто зустрічаються поєднані форми деменцій з ознаками, наприклад, судинної деменції та хвороби Альцгеймера, в зв'язку з чим було розроблено єдиний терапевтичний підхід до найбільш частих нозологічних форм деменцій, розглянутих вище. Основою цього підходу є застосування базисної терапії, до складу якої входять методи лікування, спрямовані на попередження подальшого ушкодження мозку та/чи забезпечення тривалої стабілізації або сповільнення подальшого зниження психічних функцій в умовах прогресування патологічного процесу. Ця терапія дозволяє пролонгувати побутову незалежність хворого, відстрочити безпорадність, грубі поведінкові порушення, госпіталізацію в психіатричний стаціонар, знизити навантаження щодо догляду для родичів та соціальних служб [8, 17, 85].

Практично до середини 1980-х років не існувало ефективних препаратів, що затримували чи суттєво впливали на прогресування когнітивних розладів пацієнтів з розглянутими деменціями. На сьогодні є такі препарати. Доведену ефективність щодо розглянутих деменцій мають інгібітори холінерастери (ІХЕ), модулятор глутаматних NMDA-рецепторів мемантин (Абікса) та центральний холіноміметик попередник ацетилхоліну – холіну альфосцерат (Гліатилін) [8, 17, 83, 86].

Першим препаратом ІХЕ з доведеною ефективністю був такрин – центральнодіючий неконкуруючий оборотний ІХЕ. Однак наявність виражених побічних дій (гепатотоксичність, спровокована препаратом дисфункція шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи), вузькість терапевтичного вікна ініціювали пошук ІХЕ другого покоління, які б мали кращу переносимість. На сьогодні використовують такі ІХЕ другого покоління, як галантамін, ривастигмін, донепезил. Кожен із них має свій притаманний механізм дії та особливості фармакокінетики. Донепезил як інгібітор впливає лише на ацетилхолінерастеру, відносно добре переноситься (приблизно у 20% пацієнтів відмічається скороминуча діарея, нудота та блювота) [87]. Рекомендована доза становить 5 мг на добу протягом 4 тижнів, за необхідності добова доза може бути підвищена до 10 мг. Ривастигмін блокує не тільки ацетилхолінерастеру, а й бутирилхолінерастеру, може викликати

значну нудоту, блювоту, анорексію та головний біль. Для зменшення нудоти рекомендовано вживати препарат з їжею. Рекомендована також повільна титрація дози (наприклад, ініціююча терапія 1,5 мг два рази на добу з титруванням кожні 2–4 тижні аж до 6 мг два рази на добу). Для зменшення побічних дій запропонована нова трансдермальна форма препарату – пластир, що сприяє постійному надходженню ривастигміну до крові та запобігає передозуванню препаратом хворими на деменцію. Є два дозування – пластир 5 см<sup>2</sup>, 4,6 мг/24 год (відповідає пероральній дозі до 6 мг на добу) та пластир 10 см<sup>2</sup>, 9,5 мг/24 год (відповідає пероральній добовій дозі від 6 до 12 мг). Тривалість використання цієї форми лімітована лише клінічними показаннями. Галантамін окрім блокади ацетилхолінерастери алостерично модулює Н-холінерастери (переважно  $\alpha_7$ -підтипу) та підвищує їх чутливість до ліганду. Побічні дії препарату з боку шлунково-кишкового тракту аналогічні (нудота, блювота, діарея, анорексія, втрата маси тіла), проте дещо більше виражені, ніж у двох попередніх препаратів. З метою зменшення побічної дії та підвищення комплаєнтності запропонована також форма у вигляді капсул з повільним вивільненням для одноразового добового прийому. Дозування препарату: початкова доза – таблетки 4 мг 2 рази на добу чи капсули пролонгованої дії 8 мг 1 раз на добу з титруванням дози кожні 4 тижні до 24 мг на добу.

Суттєва клінічна ефективність даних препаратів відмічається у хворих з легкою та помірною деменцією, при ранньому призначенні вони дозволяють відстрочити розвиток тяжких когнітивних і поведінкових розладів та впливають насамперед на рівень уваги. Припускається також нейропротекторний ефект ІХЕ, однак на сьогодні немає переконливих даних з цього приводу. Щодо інших побічних ефектів, слід згадати найбільш серйозні та, на щастя, рідкісні прояви, пов'язані з серцево-судинною системою, – брадикардія, порушення серцевого ритму, синкопальні стани, а також інші побічні дії – гіперсалівація, сльозотеча, часте сечовипускання, астенія, запаморочення, сонливість, депресія, збудження, головний біль, тремор. Деякі ефекти ІХЕ зумовлюють неможливість використання їх при порушеннях серцевого ритму (особливо при синдромі слабкості синусового вузла) та провідності міокарда, тяжких захворюваннях печінки, нирок, бронхіальної астми тяжкого перебігу. Щодо використання при хворобі Паркінсона – слід утримуватися від призначення донепезилу, який у деяких хворих може спровокувати різке наростання симптомів паркінсонізму [8, 17, 85, 86].

Селективний блокатор NMDA-глутаматних рецепторів мемантин представлений в Україні оригінальним препаратом Абікса. Механізм його дії зумовлений модулюванням глутаматергічної передачі. Глутамат – основний збуджуючий нейромедіатор головного мозку, який локалізується в неокортексі та гіпокампі. Його локальна дисрегуляція може викликати нейротоксичний ефект. Якщо внаслідок певних причин (порушення оборотного захоплення пресинаптичними нейронами чи клітинами глії) накопичується глутамат у синапсі, це призводить до постійної фонової низькорівневої («шумової») активації нейронів. На цьому фоні внаслідок втрати здатності виділення фізіологічних сигналів, що надходять до синапсу, порушуються когнітивні процеси. Хронічна часткова деполаризація мембрани, пов'язана з накопиченням глутамату

в синапсі, ініціює надлишкове надходження кальцію до клітини та вмикає процеси нейродегенерації, порушує процеси довготривалої потенціалізації та як наслідок – призводить до погіршення пам'яті та навчання. Мемантин як потенціалзалежний антагоніст NMDA-рецепторів блокує кальцієвий канал у стані спокою і лише у разі повної деполаризації мембрани видалається з каналу та забезпечує нормальну синаптичну передачу. Маючи вплив на внутрішньоклітинний потік кальцію, мемантин виявляє нейропротекторні властивості. Ефективність при лікуванні деменції мемантину доведена багатьма контрольованими дослідженнями, результати яких показали більш повільну атрофію гіпокампу, покращення та стабілізацію когнітивних функцій (уваги, регуляторних когнітивних процесів, пов'язаних з функцією лобних часток, пам'яті та функцій мовлення), підвищення побутової незалежності хворих, зменшення вираженості поведінкових порушень. Препарат добре переноситься, з побічних ефектів з низькою частотою реєструються запаморочення, збудливість, галюцинації, блювота, головний біль, цистит та підвищення лібідо. Титування дози мемантину триває 3 тижні, розпочинається з 5 мг на добу з підвищенням на 5 мг кожного тижня до 20 мг на добу, у разі необхідності при погіршенні стану хворого через декілька місяців лікування добову дозу можна підвищити до 30 мг. Кратність прийому може бути 1 раз на добу, що пов'язано з фармакокінетикою препарату (період напіввиведення становить 40–60 годин) [8, 17, 85].

Останнім часом до складу препаратів з доведеною ефективністю при деменціях додався попередник ацетилхоліну, центральний холіноміметик (до складу якого входить 40,5% метаболічно захищеного холіну), що достовірно добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр та підвищує виживаність нейронів, полусинтетичний дериват фосфатидилхоліну – холіну альфосцерат (Гліатилін). Механізм дії зумовлений тим, що при надходженні до організму холіну альфосцерат розщеплюється на холін,

що бере участь у синтезі медіатора нервового збудження ацетилхоліну, та гліцерофосфат, який є попередником фосфоліпідів мембрани нейронів. Таким чином, холіну альфосцерат покращує холінергічну нейротрансмісію та позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функціонування рецепторів. У попередніх дослідженнях була доведена позитивна дія препарату на когнітивні функції та нейропротективний ефект при гострому ішемічному ураженні головного мозку. Останнім часом вже доведена порівняна ефективність холіну альфосцерату із золотим стандартом лікування деменції – ІХЕ. Проте відсутність суттєвих побічних ефектів, насамперед з боку серцево-судинної системи, які часто обмежують використання ІХЕ у людей похилого віку (основна вікова група хворих на деменцію), дозволяє рекомендувати холіну альфосцерат як альтернативу лікування хворих на деменцію, в тому числі у складі комбінованої терапії з мемантином. Для тривалого лікування деменції препарат використовують у дозі 400 мг 3 рази на добу [17, 83, 84].

До інших препаратів, які іноді використовують у базисній терапії деменції, що теоретично можуть мати позитивний вплив на перебіг захворювання, можна віднести також попередник ацетилхоліну – цитіколін, ІХЕ – іпідокрин, нестероїдні протизапальні засоби (індометацин, рофекоксиб, целекоксиб) для лікування хвороби Альцгеймера, селегілін (лікування хвороби Альцгеймера), вітамін Е та інші антиоксиданти, вітаміни групи В (для запобігання гіпергомоцистеїнемії як одного з факторів ушкодження мозку), статини (як профілактика розвитку деменції), екстракт гінкго білоба, нейротрофічні засоби (церебролізін, актовегін – як додаткова терапія при лікуванні ІХЕ та мемантином) та інші ноотропні засоби [8, 17].

*Перелік літератури знаходиться в редакції*