

О.А. Левада, к.м.н., Запорізька медична академія післядипломної освіти

Судинна деменція у практиці сімейного лікаря: підходи до діагностики та лікування

Судинна деменція (СД) – гетерогенна група дементних синдромів, що виникають унаслідок різноманітних васкулярних причин, мають характерну морфологію ураження мозку і, як наслідок, своєрідні клінічні прояви.

СД – друге за частотою після хвороби Альцгеймера захворювання, яке призводить до недоумства. Питома вага СД серед деменцій похилого віку становить близько 15-20%. Середньосвітові показники захворюваності СД у Європі та Північній Америці сягають 1,2-3,3 випадка на тисячу населення на рік. Кількість випадків СД росте із збільшенням віку (Fatigioni L. et al., 2000). Така ж тенденція характерна і для показника розповсюдженості (Lobo A. et al., 2000). СД більше поширена серед чоловіків, аніж серед жінок, особливо у віці до 85 років.

На жаль, навіть у країнах з розгалуженою та добре розвинутою системою первинної медичної допомоги (лікарі загальної практики та сімейної медицини) недостатня діагностика СД становить близько 50% (Piiffe S. et al., 2009). Тому нам здалося актуальним привертнути увагу до цієї проблеми сімейних лікарів, у повсякденній роботі яких частка дементних пацієнтів становить значний відсоток. Нижче проаналізовано основні аспекти вивчення СД. Особливу увагу приділено можливостям діагностики СД. Представлено методики, які можна легко засвоїти та застосовувати у щоденній практиці. Достатньо уваги приділено ознайомленню лікарів загальної практики із сучасними підходами до терапії СД, які ґрунтуються на доказових дослідженнях.

Етіопатогенез СД

СД є наслідком ураження судин і/або розладів гемоциркуляції (Roman G.C., 2002). Причинні фактори ушкодження речовини мозку можуть бути ішемічними або геморагічними. Частіше бувають ішемічні ураження.

Патогенетичні варіанти уражень мозкової речовини, що призводять до ішемічних форм СД, поділяють на мікроангіопатичний і макроангіопатичний. Часто ці механізми поєднуються.

Етіологічними чинниками макроангіопатичного варіанта СД є атеротромботичні й емболічні ураження великих судин головного мозку з формуванням завершених інфарктів його речовини у зонах, важливих для пізнавальних процесів. Поміж клінічних форм макроангіопатичного варіанта найчастіше зустрічається постінсультна деменція (СД з гострим початком). Термін «мультиінфарктна деменція» застосовують у тих випадках, коли деменція розвивається після декількох інсультів у басейні великих мозкових судин.

Деякі іншими з точки зору патогенезу, але не менш частими є форми мікроангіопатичного варіанта СД. Головною причиною їх виникнення є артеріальна гіпертензія. Рідше зустрічаються спадкові форми ураження артерій середнього та малого калібру. Головним наслідком довготривалого перебігу цих захворювань є гіаліноз U-подібних пенетруючих артерій головного мозку. Це, у свою чергу, призводить до завершених або незавершених ішемічних уражень невеликих ділянок субкортикальних регіонів лобної частки. Ці ділянки можуть бути одиничними або множинними лакунами, дифузним розрідженням білої речовини. Відповідно до морфологічних змін клінічний перебіг таких варіантів СД буде різним. Найбільш характерним для мікроваскулярного ураження головного мозку є повільний, підгострий розвиток СД. Він добре відомий

як субкортикальна ішемічна СД. До її варіантів належать деменція при лакунарному стані та хвороба Бінсвангера. При першому варіанті мають місце множинні, переважно підкоркові лакуни. Другий варіант характеризується перивентрикулярною лейкоенцефалопатією. Можуть виникати також ураження, які викликають СД з гострим початком: одинична лакуна в коліні внутрішньої капсули, інтраламінарих ядрах таламуса, голівці хвостатого ядра. До мікроангіопатичного варіанта СД осіб молодого віку відноситься церебральна автономно-домінантна артеріопатія з підкорковими інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL).

Серед інших, менш поширених етіологічних факторів СД виділяють автоімунні й інфекційні васкуліти, а також неспецифічні васкулопатії. Автоімунні васкуліти можуть бути проявом системних захворювань, таких як системний червоний вовчак (часто з наявністю антикардіоліпінових антитіл), або обмеженими тільки центральною нервовою системою, такі як грануломатозний ангіїт. Інфекційні васкуліти можуть бути проявами нейросифілісу або хвороби Лайма. Неспецифічні васкулопатії включають сенильний артеріосклероз, що спостерігається при хворобі Бінсвангера.

Геморагічні варіанти СД виникають як наслідок артеріальної гіпертензії, церебральної амілоїдної ангіопатії, гематологічних захворювань, субарахноїдальних крововиливів, постгеморагічної обструктивної гідроцефалії, субдуральної гематоми.

СД часто поєднується з такими дегенеративними захворюваннями головного мозку, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, деменція з тільцями Леві. У цих випадках морфологія ураження мозку визначається поєднанням нейрогістологічних змін захворювань, що поєднуються. А для визначення клінічних проявів захворювання застосовується термін «змішана деменція».

Діагностика СД

Незважаючи на те що остаточний діагноз СД є прерогативою психоневролога, роль сімейного лікаря у виявленні деменцій важко переоцінити. Саме спеціалісти загальної практики найтісніше контактують з особами похилого віку та спостерігають за ними протягом тривалого часу. Це дає можливість виявляти когнітивні розлади на ранніх етапах. На жаль, опис когнітивного статусу пацієнта – рідкісне явище у медичній документації первинної медичної ланки. У першу чергу це пояснюється відсутністю достатньої уваги до формування навичок діагностики мозкових функцій. У той же час характерною ознакою клінічної дементології останнього десятиліття є створення простих у застосуванні діагностичних алгоритмів і наборів тестів, які можуть використовувати лікарі різних спеціальностей.

Алгоритм діагностики СД полягає у виявленні трьох елементів:

- когнітивне зниження, тяжкість якого відповідає рівню деменції;
- наявність цереброваскулярного захворювання, доведеного за допомогою нейровізуалізації (або на основі анамнезу і наявності осередкових неврологічних симптомів);

– розвиток деменції протягом 3 міс від виникнення інсульту (цей критерій не можна застосовувати у разі підгострого розвитку СД). Необхідно також виключити наявність у пацієнта делірію й інших причин деменції, таких як хвороба Альцгеймера.

Критерії Національного інституту неврологічних розладів та інсульту і Міжнародної асоціації з нейронаук (NINDS-AIREN) для діагностики СД:

I. Критерії для встановлення діагнозу вірогідної СД

- A. Деменція
- B. Наявність цереброваскулярного захворювання
- C. Наявність взаємозв'язку між цими двома стражданнями:

1. Розвиток деменції протягом 3 міс від початку встановленого інсульту

2. Раптове погіршення когнітивного функціонування або його флуктуації, ступеневе прогресування когнітивного дефіциту

II. Клінічні прояви, що свідчать на користь діагнозу вірогідної СД

- A. Ранній розвиток порушень ходи
- B. Наявність в анамнезі нестійкості та частих неспровокованих падінь
- C. Ранній розвиток порушень сечовипускання (збільшення частоти, імперативні позиви та ін.), не пов'язаних з урологічними захворюваннями
- D. Псевдобульбарні порушення
- E. Зміни особистості та настрою

III. Клінічні прояви, що роблять діагноз СД малоімовірним

A. Ранній розвиток порушень пам'яті, прогресуюче погіршення пам'яті й інших когнітивних функцій у разі відсутності відповідних змін речовини мозку при візуалізації

B. Відсутність осередкових неврологічних симптомів за виключенням когнітивних порушень

C. Відсутність ознак цереброваскулярного захворювання за даними нейровізуалізації

Для діагностики синдрому деменції (перший пункт діагностичного алгоритму) найбільш доцільно і досить зручно застосовувати критерії DSM-IV Американської психіатричної асоціації. Згідно з даними критеріями, для діагностики синдрому деменції необхідна наявність у хворого множинного когнітивного дефіциту. Основна увага у цій класифікації приділяється виявленню у пацієнта розладів пам'яті, мови (афазії), пізнавання (агнозії), порушень моторних дій (апраксії) і розладів виконавчих функцій. Крім цих порушень, слід визначити наявність розладів уваги, орієнтації у часі, просторі та своїй особистості, критичність ставлення до наявності розладів психічної сфери. У таблиці 1 ми представили найбільш придатні для загальної практики тести для виявлення когнітивних порушень.

Критерії діагностики деменції DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994):

• Множинний когнітивний дефіцит, який включає розлади пам'яті та як мінімум одне з перерахованих нижче порушень: афазію, апраксію, агнозію та розлади виконавчих функцій (планування, організація, програмування, абстрагування)

• Когнітивний дефіцит призводить до суттєвого порушення соціального та професійного функціонування і являє собою зниження попереднього рівня функціонування

• Когнітивний дефіцит не є наслідком наявного делірію або депресії



О.А. Левада

Наступне питання, яке постає перед лікарем, що виявив вище зазначені прояви, яка важкість синдрому деменції має місце. Для цього у всьому світі поширені стандартизовані шкали. Однією із шкал, яку найчастіше застосовують у міжнародній практиці, є коротка шкала дослідження психічного статусу – Mini-Mental State Examination (MMSE) (табл. 2). У ній є чітка інструкція до застосування, використання цієї шкали займає в середньому 10 хв. Показник 23 бали і менший може свідчити про наявність у хворого деменції, легкий її ступінь відповідає інтервалу 23-20 балів, помірний – 19-11 балів, тяжкий – 10 та менше балів. До недоліків MMSE слід віднести її малу чутливість щодо тестування виконавчих функцій, що вкрай важливо для встановлення діагнозу СД.

Виконавчі функції включають здатність до узагальнення, цілеспрямованої поведінки, ініціювання, упорядкування та контролю складних поведінкових актів, вирішення завдань. Порушення виконавчих функцій може проявлятися дезорганізацією процесів мислення, поведінки й емоцій. Виконавчі функції здійснюють переважно префронтальні системи головного мозку, вони можуть порушуватися при ураженнях дорзофронтальних, орбітофронтальних, цингулярних коркових полів або при судинному пошкодженні базальних ядер, таламуса, або білої речовини таламокортикальних проекцій.

Для діагностики виконавчих функцій лікарям загальної практики зручно використовувати наведені в таблиці 1 тести на мовну активність і тест малювання годинника. У тесті малювання годинника (Royall D.R. et al., 1998) хворому дають завдання зобразити циферблат годинника з вказаним часом. Інструкція повторюється до того часу, поки пацієнт не зрозуміє її. Будь-яка допомога хворому заборонена. Далі хворому дають завдання скопіювати малюнок з представленого зразка. Перше завдання (спонтанне малювання) є в основному виконавчою функцією, у той час як друге дозволяє тестувати оптико-просторові функції.

Для більш повного розуміння, наскільки когнітивна дисфункція порушує функціонування пацієнта, можна скористатися діагностичними підходами, що застосовуються у міжнародних шкалах функціонального стану. Для цього лікар уточнює в осіб, які доглядають за хворим, наскільки зруйноване виконання пацієнтом повсякденної активності. Таблиці 3 ми навели деякі приклади таких порушень.

Важливим проявом СД є неврологічні розлади. Тому важливим для діагностики цього страждання є вміння лікаря загальної практики виявляти суттєві прояви ураження головного мозку. При досить простому неврологічному огляді можна встановити наявність осередкових симптомів: геміпарез, слабкість м'язової мускулатури, екстензорні стопні знаки, сенсорний дефіцит, афатичні розлади, геміанопсію, супрануклеарні феномени, порушення ходи лобного типу та ін.

Особливу увагу сімейних лікарів слід привертнути до розладів ходьби. Для СД

Таблиця 1. Деякі тести для виявлення когнітивних порушень у пацієнтів, прийнятні для використання лікарями загальної практики

| Функція | Тест | Показники, що свідчать на користь деменції |
|-----------------------------|---|---|
| Пам'ять | Безпосереднє відтворення трьох запропонованих слів | Не менше одного пропущеного слова |
| | Відтворення трьох запропонованих слів після п'ятихвилинної перерви | |
| Увага | Серійне рахування («віднімати від 100 по 7») | Дві та більше неправильних відповідей (із п'яти необхідних) |
| | Називати місяці у зворотному порядку | Пропуск двох і більше місяців, помилки в порядку називання, час виконання більше 90 сек |
| Мовні завдання | Розуміння простих інструкцій | Помилки у виконанні |
| | Довільна мова | Відсутність доволної мовної продукції або помилки |
| | Називання навколишніх предметів | Повна неможливість називати предмети або називання після підказки першого складу слова |
| | Повторювання скоромовок | Помилки у виконанні тесту |
| Гнозис (пізнання) | Розуміння складних граматичних конструкцій | Помилки у розумінні |
| | Пізнання знайомих звуків | Помилки або неможливість виконати тест |
| | Пізнання навколишніх предметів | |
| Пізнання предметів на дотик | | |
| Практис | Користування реальними об'єктами | Помилки або неможливість виконати тест |
| | Пантоміма («покажіть, як користуватися чимось або як зробити щось») | |
| | Імітація того, як екзаменатор користується тим чи іншим об'єктом | |
| | Ідентифікація пантоміми екзаменатора | |
| Оптико-просторові функції | Копіювання п'ятикутників, що перетинаються (див. далі тест зі шкали MMSE) | Неможливість копіювання або помилки у виконанні тесту |
| | Тест на мовну активність: називання якомога більшої кількості іменників на задану букву за 1 хв | < /= 9 балів (слів) |
| Виконавчі функції | Тест малювання годинника: завдання намалювати годинник без зразка | Нездатність правильно намалювати годинник, розмістити стрілки, цифри, тощо |

Таблиця 2. Коротка шкала дослідження психічного статусу, MMSE

| Максимальна оцінка в нормі | Оцінка у хворого | Когнітивна характеристика |
|----------------------------|------------------|---|
| 10 | | Орієнтація |
| 1 | | Який зараз рік? |
| 1 | --/---/----- | пора року? |
| 1 | --/---/----- | число? |
| 1 | --/---/----- | місяць? |
| 1 | --/---/----- | день тижня? |
| 1 | | Де ми знаходимося? – держава |
| 1 | | область |
| 1 | | місто |
| 1 | | лікарня |
| 1 | | поверх (палата) |
| 3 | | Здатність до обліку |
| 5 | | Назвати три предмети, не пов'язані між собою за змістом (озеро, стіл, копійка). 1 сек на кожен. Попросити хворого назвати всі три предмети, присуджуючи 1 бал за кожну вірну відповідь. Повторити проби, доки пацієнт не назве всі предмети. Порахувати кількість спроб. |
| 5 | | Увага та рахування |
| 3 | | Серія з «сімок». Попросити пацієнта віднімати по 7, починаючи із 100. 1 бал за кожну правильну відповідь. Слід зупинити хворого після п'яти правильних відповідей (93, 86, 79, 72, 65). Якщо пацієнт не може або не хоче виконати завдання, попросити вимовити слово «хрест» у зворотному порядку. Число балів відповідає кількості букв, названих у правильному порядку. |
| 3 | | Пам'ять |
| 9 | | Попросити повторити найменування трьох предметів, названих раніше. 1 бал за кожну правильну відповідь. |
| 2 | | Мова |
| 2 | | Найменування. Показати олівець і годинник. Попросити пацієнта назвати їх. |
| 1 | | Повтор. Попросити пацієнта повторити скоромовку «Ніяких якщо та/або але» (або ін.). Допускається тільки одна спроба. |
| 3 | | Попросити виконати трьохетапну команду: «Візьміть лист паперу, складіть його навпіл і покладіть на підлогу». 1 бал за кожну вірно виконану частину. |
| 1 | | Читання. Прочитайте та виконайте наступне «закриті очі». |
| 1 | | Письмо. Попросити пацієнта самостійно написати речення. |
| 1 | | Копіювання. Попросити скопіювати намальовані п'ятикутники, що перетинаються. Мають бути скопійовані всі 10 кутів і два повинні перетинатися. |
| Загалом 30 | | |

Таблиця 3. Деякі види повсякденної активності та ступені їх розладів при деменції

| Функція | Ступінь розладу | | | |
|------------------|--|--|---|--|
| | норма | легкий | помірний | тяжкий |
| Приготування їжі | Може вибрати продукти та приготувати їжу | Може приготувати їжу, якщо інгредієнти підготовлено | Може готувати їжу при підштовхуванні до кожного етапу | Не може готувати, навіть при підштовхуванні та нагляді |
| Приймання їжі | Їсть як завжди, правильно застосовує прибори | Їсть як завжди, якщо їжа підготовлена, застосовує тільки ложку | Застосовує пальці для їжі | Потребує стороннього годування |
| Одягання | Вибирає необхідний одяг і самостійно одягається | Одягається в неправильному порядку або неохайно | Самостійне одягання неможливе, але робить рухи для допомоги | Не в змозі допомагати при одяганні, не потребує одягання |
| Прийняття ванни | Приймає регулярно та незалежно від сторонньої допомоги | Потребує, щоб ванна була підготовлена, але миється самостійно | Потребує нагляду та підштовхування для прийняття ванни | Повна залежність від сторонньої допомоги |
| Туалет | Користується туалетом нормально, коли це потрібно | Потребує супроводу до туалету та допомоги в користуванні ним | Нетримання сечі або калу | Нетримання сечі та калу |
| Хода | Ходить незалежно | Ходить з підтримкою за руку, меблі та ін. | Застосовує пристрої для ходи (ходунки та ін.) | Повна неможливість ходити |

характерні так звані порушення ходи лобного типу, або лобна дисбазія. Пацієнти з таким порушенням широко розставляють стопи, ноги у них дещо зігнуті в колінних суглобах, довжина кроку зменшена, повороти утруднені. Хворі намагаються балансувати руками, що дуже контрастує з обмеженими рухами нижніх кінцівок і дало деяким авторам привід назвати цей розлад «паркінсонізмом нижньої частини тіла». Такі розлади моторики є дуже частою причиною падіння у цього контингенту осіб, різко збільшуючи кількість травм, особливо перелому шийки стегна. Гіподіагностика лобної дисбазії пов'язана з недостатньою поінформованістю лікарів стосовно цього порушення та частим бажанням пояснювати більшість розладів координації вестибулярними порушеннями. У той час лобна дисбазія є наслідком ураження підкоркових утворень лобної долі мікро-васкулярним процесом.

Методи візуалізації головного мозку дозволяють підтвердити наявність судинного ураження його речовини. Наразі вони є невід'ємною складовою діагностики СД. Магнітно-резонансна томографія має переваги перед комп'ютерною томографією, тому що за її допомогою можна виявляти суттєво менші за розмірами осередки пошкодження, зони незавершеної ішемізації білої речовини, регіональні особливості мозкової атрофії. Характерними для СД візуалізаційними ознаками є такі ураження головного мозку, як одиничні лакунарні інфаркти у стратегічних зонах, множинні корково-підкоркові інфаркти, лейкоареоз – навколошлуночкова або підкіркова ішемія білої речовини (рис.). Встановлено, що атрофія гіпокампу, ураження коркової та підкоркової білої речовини є предикторами когнітивних порушень при цереброваскулярних захворюваннях (Mungas D. et al., 2001). Крім того, нейровізуалізація відіграє важливу роль у виключенні інших причин деменції.

Згідно з МКХ-10, серед клінічних форм СД (F01) виділено СД з гострим початком (F01.0), мультиінфарктну деменцію (F01.1), підкоркову СД (F01.2), змішану коркову і підкоркову СД (F01.3), іншу СД (F01.8) і неуточнену СД (F01.9).

СД з гострим початком, як правило, розвивається швидко після серії інсультів або цереброваскулярного тромбозу, емболії або геморагій. У деяких випадках причиною може бути одна масивна геморагія. Мультиінфарктна деменція має більш поступовий початок слідом за декількома невеликими ішемічними епізодами, котрі створюють акумуляцію інфарктів у церебральній паренхімі.

До варіантів субкортикальної СД відносять лакунарний стан і хворобу Бінсвангера (Cummings J.L., 1994). Цій формі СД притаманне уповільнення протікання інформаційних процесів, розлади пам'яті й уваги. Амнестичний синдром при субкортикальній СД характеризується переважним порушенням процесів запам'ятовування й утримання нової інформації при відносно збереженому згадуванні старої, добре автоматизованої й емоційно значущої. До проявів, які відрізняють субкортикальну СД, слід віднести виконавчу дисфункцію: порушення абстрагування, швидкості мовної продукції та її доволності, розлади моторного програмування з персевераціями, ехопраксіями, труднощами переключення. Практично облігатним проявом підкоркової СД є апатія. Частими є

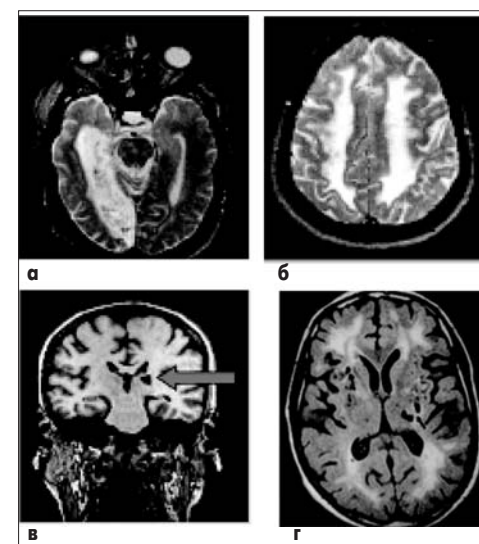


Рис. МРТ-картина ураження речовини мозку при СД: а) кортико-субкортикальний окципіто-темпоральний інфаркт; б) бінсвангерівський тип ураження підкоркової білої речовини; в) інфаркт таламусу; г) множинні лакунарні інфаркти в ділянці базальних ядер

депресія та психотичні порушення. Така форма СД вже на ранніх етапах свого розвитку може маніфестувати розладами ходьби лобного типу, псевдобульбарними порушеннями, пірамідними знаками. У міру прогресування страждання приєднуються нетримання сечі та калу. Морфологічним субстратом клінічних синдромів субкортикальної СД є мікроваскулярне ураження базальних ядер, таламусу та/або лобно-субкортикальних інформаційних кіл.

Змішана картина коркової та підкоркової СД об'єднує клінічні ознаки варіантів, які до неї входять, у тому числі дані параклінічних досліджень.

Продовження на стор. 22.

лінійна залежність між рівнем гомоцистеїну та комбінованим рівнем інфарктів й уражень субкортикальної білої речовини (Longstreth W.T. et al., 2004). За даними Фрамінгемського дослідження, підвищення рівня гомоцистеїну більш ніж 14 ммоль/л подвоює ризик виникнення хвороби Альцгеймера та інших деменцій (Seshadri S. et al., 2002). Крім спадкового дефіциту ферменту перетворення гомоцистеїну метилентетрагідрофолат редуктази, підвищення його кількості у плазмі може бути наслідком недостатнього надходження з їжею фолієвої кислоти, вітамінів B₆ і B₁₂. Останнє є особливо актуальним для людей похилого віку. Тому призначення цих вітамінів, а також антиоксидантів, що попереджають ендотеліопшкоджуючі впливи гомоцистеїну, може мати протективне значення щодо судинної патології й одного з її наслідків – СД.

Незважаючи на всю логічність описаних вище превентивних підходів, доказів ефективності таких впливів стосовно покращення когнітивного функціонування у пацієнтів з уже розвинутою СД немає. Тому з цією метою вивчалась ефективність великої кількості препаратів, що покращують клінічну картину при хворобі Альцгеймера. Деякі з них мають високий рівень доказів ефективності щодо когнітивних порушень при СД. Таблиця 8 узагальнює найбільш доказові методи медикаментозної терапії СД, що ґрунтуються на рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях (РКД) і метааналізах цих досліджень.

Інгібітори ацетилхолінерастери (ІАХЕ)

Доцільність застосування цієї групи препаратів зумовлена наявністю при СД холінергічним дефіцитом. Концепція дефіциту ацетилхоліну базується на свідченнях про ураження холінергічних нейронів базального ядра Мейнєрта при деменції. Ці нейрони видають проєкції в задні відділи головного мозку, беручи участь у регуляції аналітико-синтетичних процесів, що здійснюються вторинними і третинними полями скроневих, тім'яних і потиличних часток мозку, а також зонами їх перекриття. Крім участі у реалізації когнітивних процесів, доведено значення нормальної холінергічної медіації в регуляції внутрішньоклітинної передачі інформаційних сигналів, що попереджає утворення деяких патогенних метаболітів, таких як патологічні форми амілоїду і тау-протеїну. Тобто нормалізація холінергічних сигналів затримує дегенеративні процеси головного мозку. Достатня кількість клінічних досліджень довела ефективність ІАХЕ для лікування хворих на СД. До ІАХЕ

відносяться донепезил гідрохлорид, галантамін гідробромід і ривастигмін тартрат.

Донепезил

За даними вказаних вище багатоцентричних РКД (Pratt R.D., Perdomo C.A., 2002; Meyer J.S. et al., 2001; Wilkinson D. et al., 2003), донепезил у дозовій дозі 5 мг та 10 мг статистично достовірно покращував когнітивні функції, глобальне функціонування, повсякденну активність, виконавчі функції у пацієнтів із СД. Донепезил у цілому добре переноситься хворими. Негативні ефекти швидко минають, вираженість їх легка або помірна. До них відносилися нудота, діарея, анорексія, артралгія, крэмпи у м'язах ніг, головний біль.

Призначають донепезил один раз на добу (на ніч): перший місяць по 5 мг, у подальшому – по 10 мг тривало (протягом багатьох місяців).

Галантамін

Галантамін є зворотним ІАХЕ і одночасно модулятором ацетилхолінових рецепторів головного мозку (Seshadri S. et al., 2002). Його ефективність у хворих на СД вивчали у низці РКД (Bullock R. et al., 2002; Erkinjuntti T. et al., 2002). До кінця періоду спостереження у пацієнтів, які приймали галантамін, зареєстрували достовірне покращення когнітивних функцій. Препарат достовірно покращував поведінкові порушення, зменшував кількість падінь унаслідок лобних порушень ходьби. Частота побічних ефектів не відрізнялася від такої при прийомі ІАХЕ (приблизно 20%). Серед побічних ефектів переважали нудота і блювота. Дозу препарату поступово підвищують від 4 мг до 32 мг на добу. Препарат призначають два рази на добу тривалий час.

Ривастигмін

Цей препарат має подвійну дію, він є інгібітором ацетилхолінерастери та бутирилхолінерастери. Є результатом відкритого РКД ривастигміну у 16 хворих із субкортикальною СД. Протягом 22 міс хворі приймали 3 мг або 6 мг ривастигміну. Група порівняння приймала 100 мг аспірину на добу (Moretti R. et al., 2001, 2002). Хворі, які приймали ривастигмін, показали достовірне покращення нейропсихіатричного статусу, тоді як у групі ацетилсаліцилової кислоти відмічалось його погіршення. Крім того, у групі ривастигміну суттєво покращувалися виконавчі функції, зменшувалися поведінкові порушення, знизилися симптоми напруження на осіб, які наглядали за хворими, порівняно з групою аспірину. Застосування ривастигміну дозволило зберегти на початковому рівні когнітивні функції, рівень швидкості мови,

активності у повсякденному житті. У цій групі не було необхідності додавати прийом бензодіазепінів або нейролептиків. Побічні ефекти в обох групах були подібними та незначними, що не потребувало відміни препаратів.

В Україні цей препарат не зареєстровано.

Мемантин

Мемантин є антагоністом N-метил-D-аспаратних рецепторів, що дозволяє захищати нейрони від ексайтотоксичного пошкодження при ішемії. Препарат також показав нейророзвинувальні властивості ексайтотоксичності та нейродегенерації на тваринних моделях (Parsons C.G. et al., 1999). За даними наведених вище досліджень та метааналізу (Orgogozo J-M. et al., 2002; Santaguida P.S. et al., 2004), препарат суттєво покращував когнітивні функції, зберігав на попередньому рівні глобальне функціонування, зменшував розлади поведінки у хворих із СД. Крім того, мемантин показав добру переносимість, кількість побічних ефектів не відрізнялася від такої у групах плацебо.

Початкова доза мемантину становить 5 мг один раз на добу. Кожен 7-8 днів дозу препарату збільшують на 5 мг, доводячи її до 10 мг два рази на добу. Як і для інших протидементних препаратів, слід рекомендувати тривалий прийом мемантину.

Ніцерголін

Низка фармакологічних ефектів ніцерголіну більше 30 років роблять цей препарат об'єктом вивчення у пацієнтів з деменціями. З точки зору застосування при СД поєднання різноманітних механізмів дії робить ніцерголін особливо привабливим. Вазоактивні властивості внаслідок блокади α -адренорецепторів дозволяють покращувати мозковий кровообіг, попереджають ішемічні зміни церебральної тканини. Стійке зниження агрегації тромбоцитів, відновлення еластичності еритроцитів дозволяють покращувати мікроциркуляцію. Ніцерголін позитивно діє на деякі патогенетичні механізми, що задіяні в ураженні головного мозку: підвищує біодоступність ацетилхоліну, рівні мозкового дофаміну та норадреналіну, покращує зворотне захоплення глутамату в умовах глобальної ішемії, попереджує нейрональний апоптоз (Fioravanti M., Flicker L., 2007).

За даними систематичного огляду (Santaguida P.S. et al., 2004), у чотирьох дослідженнях з участю 705 пацієнтів ніцерголін порівнювали з плацебо, а в окремому дослідженні – з іншим лікарським препаратом. Вибірка пацієнтів була змішаною і включала хворобу Альцгеймера, СД,

мультиінфарктну деменцію, прогресуючу дегенеративну деменцію, змішану деменцію, сенільну деменцію альцгеймерівського типу легкого та помірного ступеня.

Усі плацебо-контрольовані трайли показали позитивний вплив препарату на показник загального когнітивного функціонування. Отримано докази позитивного впливу для показника глобальної клінічної оцінки. Не знайдено достовірного впливу ніцерголіну на показники поведінки/настрій і якість життя/повсякденна активність, тому що вони вивчалися у невеликій кількості спостережень і як вторинні наслідки.

Важливо, що рівень зареєстрованих побічних ефектів був дуже низьким. Припинення лікування через побічні ефекти у групі ніцерголіну становило від 0% до 9%.

Ніцерголін (Серміон, Pfizer) при СД призначають перорально по 30 мг два рази на добу – вранці та в обід.

У систематичному огляді (Santaguida P.S. et al., 2004) аналізувалася низка досліджень, присвячених вивченню ефективності інших препаратів у пацієнтів із СД. Більшість з них були одиничними, що обмежувало можливості порівнювати дані. У цілому, якщо лікарський вплив і міг бути ефективним, то це стосувалося когнітивних функцій (загальних та окремих) і глобальної клінічної оцінки. Інші показники оцінювалися значно рідше. Так, докази помірної ефективності при мультиінфарктній деменції отримано для препаратів оксірацетам і пірацетам.

Суттєве місце у фармакотерапії СД посідає лікування некогнітивних порушень (Scott K.R., Barrett A.M., 2007). Малі дози атипичних антипсихотиків, таких як рисперидон, оланзапін, кветіапін, можна застосовувати при тяжкій агітації, галюцинаціях, психомоторному збудженні. Для подолання депресивних і тривожних розладів перевагу слід надавати селективним інгібіторам зворотного захоплення серотоніну. Застосування бензодіазепінів у пацієнтів похилого віку має бути вкрай обмеженим унаслідок негативного їх впливу на когнітивний дефіцит і рухові функції. Корекцію сну проводять сомнолітиками останніх поколінь, які мають короткотривалу дію та позбавлені міорелаксуючого ефекту (зопіклон).

Велике значення у веденні пацієнтів із СД мають також немедикаментозні впливи: догляд за хворим, регулярні фізичні та когнітивні тренування (Scott K.R., Barrett A.M., 2007).

Висновки

Резюмуючи висвітлення основних аспектів СД, у першу чергу хочемо висловити надію, що сімейні лікарі сформулюють активну позицію щодо виявлення пацієнтів із СД. Цьому має сприяти залучення до їх повсякденної діагностичної практики методів діагностики когнітивних порушень. Безумовно, важливим є широке залучення до терапії СД доказових лікувальних і профілактичних заходів. Все вищесказане дозволить лікарям первинної медичної ланки посісти достойне місце в системі надання допомоги дементним пацієнтам.

Література

1. Левада О.А. Сосудистая деменция: этиопатогенез, диагностика, лечение // Нейронews. – 2008. – № 2. – С. 27-34.
2. Chui H. Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD) // Neurol. Clin. – 2007. – Vol. 25. – P. 717-727.
3. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment (Review) // Cochrane Database of Systematic Reviews 2007. – 1-22.
4. Hiffе S., Robinson L., Brayne C. et al. Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2009. – Vol. 24(9). – P. 895-901.
5. Roman G.C. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment and prevention // J. Am. Geriatr. Soc. – 2003. – Vol. 51. – S296-S304.
6. Santaguida P.S., Raina P., Booker L. et al. Pharmacological Treatment of Dementia. Summary. Evidence Report/ Technology Assessment No. 97 (Prepared by McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Publications No. 04-E018-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2004.
7. Scott K.R., Barrett A.M. Dementia syndromes: evaluation and treatment // Expert. Rev. Neurother. – 2007. – Vol. 7, N 4. – P. 407-422.

Таблиця 8. Препарати для лікування СД з найбільшою доказовою базою

| Препарат, доза | Дослідження | Контингент хворих | Тривалість спостереження | Досліджувані критерії | Висновок про ефективність |
|----------------------------------|---|---|--------------------------|---|--|
| Донепезил, 5 та 10 мг/добу | Pratt R.D., Perdomo C.A., 2002, плацебо РКД | 1219 пацієнтів із СД | 24 тижні | Когнітивні функції за шкалами ADAS-COG, MMSE, глобальне функціонування, повсякденна активність, виконавчі функції | Статистично достовірне покращення показників, які вивчалися |
| | Meyer J.S. et al., 2001 Wilkinson D. et al., 2003, плацебо РКД | Пацієнти із СД | 24 тижні | Когнітивні функції, глобальне функціонування | Статистично достовірне покращення показників, які вивчалися |
| Галантамін, 24 мг/добу | Bullock R. et al., 2002, плацебо РКД | 592 пацієнти (42% – «чиста» СД, 58% – змішана СД) | 24 тижні | Когнітивні функції за шкалою ADAS-COG, поведінкові розлади | Статистично достовірне покращення показників когнітивних функцій та зменшення розладів поведінки |
| | Erkinjuntti T. et al., 2002, плацебо РКД | Пацієнти із СД | | Когнітивні функції, розлади ходьби | Покращення когнітивних функцій, достовірне зменшення розладів ходьби |
| Ривастигмін, 3-6 мг/добу | Moretti R. et al., 2001, 2002, відкрите РКД | 16 хворих із субкортикальною СД | 22 місяці | Нейропсихіатричний статус, виконавчі функції, поведінкові розлади, напруга на осіб, які доглядають за хворими | Суттєве покращення показників, які вивчалися |
| Мемантин, 10 мг 2 рази на добу | Orgogozo J-M. et al., 2002, плацебо РКД | 321 пацієнт з легкою та помірною СД | | Когнітивні функції за шкалами ADAS-COG, MMSE, глобальне функціонування, поведінкові розлади | Достовірне покращення когнітивних функцій, відсутність прогресування погіршення глобального функціонування, зменшення розладів поведінки |
| | Santaguida P.S. et al., 2004, систематичний огляд | Пацієнти зі всіма стадіями СД | | Когнітивні функції, глобальне функціонування, поведінкові розлади | Висновок про ефективність препарату щодо зазначених показників |
| Ніцерголін, 30 мг 2 рази на добу | Santaguida P.S. et al., 2004, систематичний огляд | 4 дослідження, 705 пацієнтів з чистою та змішаною СД легкого та помірного ступеня | | Показник загального когнітивного функціонування, глобальне функціонування | Суттєве покращення показників загального когнітивного та глобального функціонування |