

Otępienie z ciałami Lewy'ego – nowe kryteria diagnostyczne i postępowanie terapeutyczne

Dementia with Lewy bodies – current diagnostic criteria and treatment

Adres do korespondencji: Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10, e-mail: r.magierski@csk.umed.lodz.pl, tel. 042 675 77 27, faks 042 675 77 29

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wczesne i właściwe postawienie rozpoznania otępienia z ciałami Lewy'ego (ang. *dementia with Lewy bodies*, DLB) – drugiej, najczęstszej przyczyny otępień pierwotnie zwyrodnieniowych – nadal stanowi istotną trudność dla lekarzy spoza placówek referencyjnych. W pracy przedstawiono najnowsze kryteria diagnostyczne DLB oraz scharakteryzowano możliwości leczenia objawowego otępienia z ciałami Lewy'ego w kontekście aktualnych wyników badań. Prowadzenie chorego z DLB jest zadaniem złożonym i trudnym. Postępowanie terapeutyczne obejmuje wczesne wykrycie, przeprowadzenie badań dodatkowych, diagnostykę różnicową. Kolejnym elementem jest leczenie objawowe deficytu poznawczego, objawów neuropsychiatrycznych i zaburzeń zachowania oraz zaburzeń ruchowych. Monitorowania i ewentualnego leczenia wymagają objawy dysfunkcji autonomicznej i zaburzenia snu. Zastosowanie leczenia z wyboru, czyli inhibitorów cholinesteraz (a zwłaszcza riwastygminy) może poskutkować poprawą w zakresie funkcji poznawczych oraz aktywności codziennej. Przy braku efektu inhibitorów cholinesteraz w zakresie zaburzeń zachowania i objawów psychozy można rozważyć leczenie małymi dawkami atypowych leków przeciwpsychotycznych.

SŁOWA KLUCZOWE: otępienie z ciałami Lewy'ego, kryteria diagnostyczne, leczenie, inhibitory cholinesteraz

Summary

Early diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) – the second most frequent type of primary degenerative dementia following Alzheimer's disease – is still a tall order in everyday clinical practice. This paper reviews the revised criteria for the clinical diagnosis of DLB and therapeutic options in patient management. Patient management in DLB is a complex and difficult matter, including early detection, performing necessary investigations and finally establishing diagnosis. Treatment, consisting of both nonpharmacologic and pharmacologic interventions, has to be multimodal and targeted at compensation of cognitive impairment, assessment and management of neuropsychiatric and behavioral symptoms, alleviation of parkinsonian symptoms, monitoring and management of autonomic dysfunction and sleep disorders. Cholinesterase inhibitors are the drugs of choice in DLB (evidence favours rivastigmine) and may provide benefit for both cognitive impairment and activities of daily living. The effectiveness of DLB treatment is reported as being generally more pronounced than in Alzheimer's disease, despite using the same class of medications. In case cholinesterase inhibitors are ineffective it may be necessary to prescribe an atypical antipsychotic. First generation antipsychotics should be avoided and clinicians should be aware of the possibility of a severe neuroleptic hypersensitivity reaction.

KEY WORDS: dementia with Lewy bodies, criteria, treatment, cholinesterase inhibitors

WSTĘP

116 **W** aktualnie obowiązującej „Klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych” (ICD-10)⁽¹⁾ nie umieszczono otępienia z ciałami Lewy'ego

(ang. *dementia with Lewy bodies*, DLB). Jest to o tyle zaskakujące, iż DLB uważane jest za drugą, po chorobie Alzheimera, najczęstszą przyczynę zespołów otępiennych pierwotnie zwyrodnieniowych i według prognoz dla Europy w 2020 r. będzie dotyczyć 3 milionów osób⁽²⁾. Wy-

jaśnienie tego fenomenu jest stosunkowo proste i wymaga odwołania się do faktów historycznych z okresu rozwoju wiedzy na temat chorób zaliczanych do spektrum chorób z ciałami Lewy'ego.

HISTORIA

Ewolucja terminu otępienie z ciałami Lewy'ego stanowi doskonały przykład rozwoju wiedzy na temat jednostek neurozwyrodnieniowych. W przeszłości, w pierwszej kolejności powstawały opisy kliniczne zespołów objawowych, natomiast następnie wykorzystując dostępne metody badawcze próbowano weryfikacji rozpoznań klinicznych i podejmowano próby systematyzacji zgromadzonej wiedzy. Podobnie było w przypadku omawianego spektrum chorób z ciałami Lewy'ego. Jako pierwszy, w 1817 r., James Parkinson na podstawie obserwacji kilku przypadków opisał obraz kliniczny choroby nazwanej przez niego *paralysis agitans* (obecnie, według propozycji Charcota, choroba Parkinsona, ang. *Parkinson's disease*, PD)⁽³⁾. Prawie sto lat później Friedrich Heinrich Lewy przedstawił charakterystykę obrazu neuropatologicznego preparatów mózgow chorych z PD i jako pierwszy w 1913 roku opisał obecność eozynofilnych, śródcytoplazmatycznych struktur w obrębie struktur jądra nerwu błędnego i jądra Meynerta⁽⁴⁾. Tretiakoff w 1919 roku opublikował opis identycznych wtrętów w neuronach znajdujących się w istocie czarnej (łac. *substantia nigra*, SN) i nazwał je ciałami Lewy'ego (*corps de Lewy*; ang. *Lewy bodies*, LB)⁽⁵⁾. Dopiero w latach 60. XX w. potwierdzono związek obrazu klinicznego i zmian neuropatologicznych. Za pierwszy opis przypadku otępienia z ciałami Lewy'ego uważa się publikację Okazaki z 1961 r.⁽⁶⁾ Na początku lat 80. zaproponowano oryginalną koncepcję „spektrum chorób z ciałami Lewy'ego” i przez kolejne lata publikowano prace z opisami licznych jednostek chorobowych charakteryzujących się obecnością ciał Lewy'ego w preparatach neuropatologicznych. Brak jasnych kryteriów diagnostycznych i stosowanie różnorodnego nazewnictwa (*Lewy body variant of Alzheimer's disease*, *Alzheimer's disease with incidental Lewy bodies*, *Alzheimer's disease with Parkinson's disease changes*, *senile dementia of the Lewy body type*, *cortical Lewy body dementia*, *dementia with cerebral Lewy bodies*, *diffuse Lewy body disease*) dla opisu prawdopodobnie podobnych przypadków chorobowych powodował opóźnienie w postępie badań nad chorobami ze spektrum. Od opublikowania stanowiska międzynarodowej grupy ekspertów w 1996 roku u chorych spełniających kryteria diagnostyczne McKeith'a rekomendowane jest stosowanie terminu: otępienie z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies*). Więcej danych dotyczących rozwoju definicji otępienia z ciałami Lewy'ego przedstawiono w opracowaniach Magierskiego i wsp.⁽⁷⁾ oraz Bak i Lennox⁽⁸⁾. Uporządkowanie terminologii i stworzenie klinicznych kryteriów diagnostycznych dla DLB niewątpliwie ułatwi-

ło pracę badaczom oraz klinicytom. Jest to o tyle istotne, iż otępienie z ciałami Lewy'ego prawdopodobnie będzie stanowiło coraz powszechniejszy i poważniejszy problem kliniczny. W chwili obecnej ocenia się, iż rozpowszechnienie DLB w populacji ogólnej wynosi od 0 do 5%, co stanowi od 0 do 30,5% wszystkich otępień pierwotnie zwyrodnieniowych⁽⁹⁾. Wytlumaczeniem znacznego rozrzutu podanych powyżej wartości są różnice w sposobie przeprowadzenia badań, doborze grup wiekowych, pochodzeniu etnicznym badanych populacji. W badaniach własnych autorów w populacji osób zgłaszających się do trzeciorzędowego ośrodka referencyjnego częstość DLB wyniosła 10,7%⁽¹⁰⁾. Na podstawie badań, w których wykorzystywano preparaty neuropatologiczne zgromadzone w specjalistycznych placówkach, można przyjąć, iż DLB stanowi drugą po AD przyczynę otępień pierwotnie zwyrodnieniowych^(11,12).

Postawienie prawidłowego rozpoznania DLB, zwłaszcza na wczesnych etapach choroby, jest zadaniem trudnym. Można wykazać wiele przyczyn odpowiedzialnych za powyższy stan rzeczy. Niewątpliwie postawienie trafnego rozpoznania utrudnia mała swoistość pojedynczych objawów obecnych w tej jednostce klinicznej. Ponadto często pierwszą manifestacją kliniczną DLB jest zespół objawów psychiatrycznych przez wielu nietrafnie nazywanych psychozą starczą. Konsekwencją błędnie postawionej diagnozy jest włączenie (najczęściej) leczenia przeciwpsychotycznego i wywołanie nadmiernej reakcji na neuroleptyki często kończącej się zgonem chorego. Kolejną istotną trudnością diagnostyczną jest także różnorodność obrazu klinicznego oraz sekwencja czasowa wystąpienia objawów podstawowych u poszczególnych chorych (patrz dalej). Niewątpliwie postawienie właściwego rozpoznania ułatwia znajomość kryteriów diagnostycznych i ich praktyczne stosowanie.

AKTUALNE KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE OTEPIENIA Z CIAŁAMI LEWY'EGO

Obecnie obowiązujące kryteria diagnostyczne stanowią kolejną wersję kryteriów opublikowaną na przestrzeni kilkunastu lat. Pierwszą próbę zebrania stwierdzanych objawów klinicznych w postaci kryteriów podjęła grupa badaczy z Nottingham⁽¹³⁾. Za kluczowe objawy dla rozpoznania DLB uznano parkinsonizm, otępienie, objawy psychiatryczne oraz fluktuacje funkcji poznawczych. W kolejnym roku McKeith i wsp. z Newcastle przedstawili swoją wersję kryteriów⁽¹⁴⁾. Zwrócono wówczas uwagę na nadwrażliwość na leki przeciwpsychotyczne oraz, w przeciwieństwie do wspomnianych powyżej kryteriów z Nottingham, stwierdzono, iż obecność parkinsonizmu nie jest obligatoryjna dla postawienia rozpoznania DLB. Następnym krokiem było stworzenie w oparciu o kryteria z Newcastle nowej wersji kryteriów opracowanych przez specjalnie w tym celu powołaną grupę ekspertów⁽¹⁵⁾. Czułość i swoistość opracowanych kryteriów oceniono w pro-

spektywnych i retrospektywnych badaniach kliniczno-neuropatologicznych uzyskując wskaźniki czułości od 22 do 83% i swoistości od 95 do 100%^(16,17,18).

W trakcie kolejnych spotkań grupy ekspertów dokonano dalszych modyfikacji⁽¹⁹⁾, aż do wersji obecnie obowiązującej⁽²⁰⁾. Opracowujący kryteria międzynarodowy zespół ekspertów (Consortium on Dementia with Lewy Bodies International Workshop) wskazał grupy objawów (objaw zasadniczy, objawy podstawowe, objawy sugerujące rozpoznanie DLB, objawy dodatkowe) pozwalających na postawienie klinicznej diagnozy DLB, a także umieścić objawy zmniejszające prawdopodobieństwo rozpozna-

nia DLB i zaakcentował znaczenie relacji czasowych pomiędzy poszczególnymi objawami (patrz tabela 1).

Zasadniczy schemat aktualnych kryteriów przypomina poprzednie wersje, w których również podkreślano, iż do rozpoznania DLB niezbędne jest stwierdzenie otępienia i objawów stanowiących charakterystyczną triadę: parkinsonizmu, omamów wzrokowych oraz fluktuacji funkcji poznawczych.

Zgodnie z kryteriami na podstawie obecności zespołu otępiennego i jednego objawu z triady można postawić rozpoznanie możliwego DLB, natomiast otępienia i dwu objawów – prawdopodobnego DLB. Możliwe jest rów-

<p>I. Objaw zasadniczy (<i>central feature</i>) Niezbędny do postawienia rozpoznania możliwego lub prawdopodobnego DLB.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Postępujące zaburzenia funkcji poznawczych o nasileniu wystarczającym, aby wpływać w sposób istotny na codzienne aktywności zawodowe lub społeczne (otępienie). Zaburzenia pamięci, niekoniecznie obecne na początku choroby, utrwala się i stają wyraźniejsze wraz z progresją. Szczególnie nasilone deficyty mogą dotyczyć uwagi, funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych.
<p>II. Objawy podstawowe (<i>core features</i>) Obecność dwóch konieczna dla rozpoznania prawdopodobnego, obecność jednego dla rozpoznania możliwego DLB.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmienne nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych (fluktuacje) • halucynacje wzrokowe • parkinsonizm
<p>III. Objawy sugerujące rozpoznanie DLB (<i>suggestive features</i>) Wystąpienie jednego lub więcej z tej grupy objawów wraz z jednym lub więcej objawami podstawowymi pozwala na postawienie rozpoznania prawdopodobnego DLB; w przypadku nieobecności którejkolwiek z objawów podstawowych obecność jednego lub więcej objawów sugerujących wystarcza do postawienia rozpoznania możliwego DLB; nie należy rozpoznawać prawdopodobnego DLB wyłącznie na podstawie objawów z tej grupy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia ruchowe związane z fazą REM • nadwrażliwość na neuroleptyki * • zmniejszenie wychwyty znacznika dla transportera dopaminy w badaniu SPECT/PET
<p>IV. Objawy dodatkowe (<i>supportive features</i>) (występujące powszechnie także w innych niż DLB otępieniach, o nieudowodnionej swoistości dla DLB)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • powtarzające się upadki i omdlenia • przemijające, niewyjaśnione zaburzenia świadomości • ciężka dysfunkcja autonomiczna (np. niedociśnienie ortostatyczne, nietrzymanie moczu) • halucynacje inne niż wzrokowe • usystematyzowane urojenia • depresja • względne zachowanie struktur środkowej części płata skroniowego w badaniach TK/RM • uogólniony spadek wychwyty znacznika w badaniach SPECT/PET ze zmniejszeniem aktywności płątów potylicznych • zmniejszony wychwyty znacznika (MIBG) w trakcie badania scyntygraficznego mięśnia sercowego • wyraźne zwolnienie czynności w EEG z falami ostrymi w odprowadzeniach skroniowych
<p>V. Objawy zmniejszające prawdopodobieństwo diagnozy DLB</p>	<ul style="list-style-type: none"> • choroba naczyniowa manifestująca się objawami ogniskowymi lub w badaniach obrazowych • obecność innych chorób (w tym ośrodkowego układu nerwowego) pozwalających na wyjaśnienie stwierdzanych objawów • wystąpienie parkinsonizmu w zaawansowanych stadiach otępienia
<p>VI. Sekwencja czasowa objawów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie DLB można postawić, gdy otępienie wystąpiło przed lub równocześnie z parkinsonizmem • rozpoznanie otępienia w chorobie Parkinsona (PDD) należy rezerwować do przypadków otępienia w pewnej chorobie Parkinsona • W praktyce klinicznej przydatnym jest stosowanie terminu choroba z ciałami Lewy'ego (<i>LB disease</i>) • W badaniach, gdzie konieczne jest dokonanie rozdziału pomiędzy DLB i PDD, dla rozpoznania DLB stosuje się cezurę czasową 1 roku pomiędzy wystąpieniem objawów otępienia i parkinsonizmu
<p>* Nadmierne (w stosunku do dawki) reakcje mogą dotyczyć także innych niż przeciwpsychotyczne leków działających blokująco na receptory dopaminowe (np. metoklopramidu, prometyazy)</p>	

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne dla otępienia z ciałami Lewy'ego⁽²⁰⁾

niez rozpoznanie prawdopodobnego DLB w przypadku wystąpienia jednego lub więcej objawów sugerujących wraz z jednym lub więcej objawami podstawowymi. W sytuacji nieobecności któregośkolwiek z objawów podstawowych obecność jednego lub więcej objawów sugerujących wystarcza do postawienia rozpoznania możliwego DLB. Nie należy rozpoznawać prawdopodobnego DLB wyłącznie na podstawie objawów sugerujących. Należy podkreślić, iż powyższe objawy mogą występować w różnych kombinacjach i sekwencji czasowej.

Rozpoznanie pewnego otępienia z ciałami Lewy'ego można postawić wyłącznie na podstawie weryfikacji neuropatologicznej rozpoznania klinicznego.

Zaburzenia pamięci nie są typowym wczesnym objawem DLB, natomiast mogą stać się nasilone i utrwalone wraz z progresją choroby. W deficycie poznawczym obserwowanym w DLB dominują zaburzenia uwagi i funkcji wykonawczych oraz zaburzenia wzrokowo-przestrzenne⁽²¹⁾. Szczegółową charakterystykę deficytu poznawczego w DLB przedstawiono w opracowaniu Magierskiego i wsp.⁽²²⁾

Nowością, w porównaniu do wersji wcześniejszych, jest zaakcentowanie znaczenia objawów wyodrębnionych jako objawy sugerujące rozpoznanie DLB. Tutaj umieszczono obecność od drugiej wersji kryteriów nadwrażliwość na leki przeciwpsychotyczne oraz umieszczenie wcześniej nieobecność w kryteriach cechę, czyli zmniejszenie wychwytu znacznika w badaniu SPECT/PET. Zaburzenia snu związane z fazą REM uprzednio znajdowały się w grupie objawów uznanych obecnie za dodatkowe. Podniesienie znaczenia, bądź umieszczenie nowej cechy, jest naturalną konsekwencją opublikowania wyników badań podstawowych i klinicznych. W kolejnej grupie, tj. objawów dodatkowych, znalazły się cechy kliniczne i wyniki badań dodatkowych, o nieudowodnionej swoistości dla DLB, czyli takie, które można stwierdzić również w innych zespołach otępiennych.

W porównaniu do poprzednich edycji kryteriów nowością jest umieszczenie badania scyntygraficznego mięśnia sercowego, badań SPECT/PET oraz EEG. Zastanowienie budzi zwłaszcza sugestia wykorzystania badania EEG, którego znaczenie w diagnostyce różnicowej otępień jest od dawna przynajmniej wątpliwe. Uzasadnieniem dla decyzji autorów mogą być kazuistyczne doniesienia, w których badaniem EEG posłużono się w różnicowaniu DLB i choroby Creutzfeldta-Jakoba. Na obecnym etapie wiedzy o DLB badania dodatkowe mogą odgrywać rolę, co najwyżej pomocniczą, chociaż w najnowszej wersji kryteriów klinicznych znalazły się badania izotopowe. W związku z brakiem przyżyciowych metod, dzięki którym można by postawić pewne rozpoznanie DLB, klinicyści zmuszeni są do posługiwania się klinicznymi kryteriami diagnostycznymi. W kolejnej części, podobnie jak w kryteriach dla AD, zawarto objawy wykluczające rozpoznanie DLB. Wyróżniono trzy podstawowe grupy kliniczne: bliżej niespre-

cyzowaną chorobę naczyniową mózgu, inne chorobach (w tym ośrodkowego układu nerwowego) o podobnym obrazie klinicznym oraz wystąpienie parkinsonizmu w zaawansowanych stadiach otępienia. Ważnym jest zwłaszcza zwrócenie uwagi na różnicowanie DLB i naczyniopochodnych deficytów poznawczych. Istnieje uzasadnione podejrzenie, iż objaw podstawowy i/lub objawy sugerujące DLB takie jak: fluktuacje funkcji poznawczych, powtarzające się upadki i omdlenia, przemijające, niewyjaśnione zaburzenia świadomości, ciężka dysfunkcja autonomiczna (np. niedociśnienie ortostatyczne, nietrzymanie moczu), mogą zostać błędnie zinterpretowane jako „objawy zaburzeń krążenia mózgowego”.

Nowym elementem w aktualnej wersji kryteriów diagnostycznych jest wyraźne wyróżnienie cezurę czasowej pomiędzy wystąpieniem zespołu otępiennego i parkinsonizmu. Jak wiadomo w chorobie Alzheimera początkowo występuje zespół otępienny, natomiast objawy pozapiramidowe pojawiają się w późniejszych stadiach choroby. W DLB objawy parkinsonizmu i dysfunkcji poznawczej zwykle pojawiają się prawie jednocześnie, a zgodnie z kryteriami diagnostycznymi rozpoznanie można postawić tylko wtedy, gdy zachowany jest arbitralnie przyjęty okres jednego roku. Warto też podkreślić, że parkinsonizm jest tylko jednym z trzech objawów podstawowych i nie musi być obecny, zwłaszcza na początku choroby. Natomiast rozpoznanie PD z otępieniem (ang. *Parkinson's disease dementia*, PDD) można postawić, gdy cechy zespołu otępiennego pojawiają się nie wcześniej niż po 12 miesiącach od stwierdzenia typowego obrazu klinicznego choroby Parkinsona.

Szersze omówienie obrazu klinicznego oraz różnicowania DLB i otępienia w chorobie Parkinsona zawiera monografia pod redakcją Sobowa i Sławka⁽⁷⁾.

AKTUALNE ZALECENIA TERAPEUTYCZNE W OTEPIENIU Z CIAŁAMI LEWY'EGO

Prowadzenie chorego z DLB z uwagi na bogatą symptomatologię i ograniczenia w farmakoterapii jest zadaniem złożonym i trudnym. Postępowanie terapeutyczne obejmuje wczesne wykrycie, przeprowadzenie badań dodatkowych, diagnostykę różnicową. Kolejnym elementem jest leczenie objawowe deficytu poznawczego, ocena nasilenia i leczenie objawów neuropsychiatrycznych i zaburzeń zachowania oraz zaburzeń ruchowych. Monitorowanie i ewentualnego leczenia wymagają objawy dysfunkcji autonomicznej i zaburzenia snu.

Uważa się, iż DLB stanowi jedno z większych wyzwań dla neurologów, psychiatrów, geriatrów, lekarzy pierwszego kontaktu i osób zajmujących się sprawowaniem opieki nad osobami w wieku podeszłym⁽²³⁾. W związku z powyższym, podobnie jak i w przypadku innych zespołów otępiennych, najkorzystniejszym rozwiązaniem jest stworzenie wielodyscyplinarnego zespołu terapeutycznego składającego się z lekarza pierwszego kontaktu, spe-

cialisty (psychiatry lub neurologa), pielęgniarki, pracownika społecznego⁽²⁴⁾. Podobnie jak w przypadku innych zespołów otępiennych powinno w pełni wykorzystać się możliwości interwencji niefarmakologicznych, a dopiero w dalszej kolejności podjąć interwencje farmakologiczne.

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Kluczowym elementem systemu opieki nad chorym otępiąłym są opiekunowie. W opiece nad chorym z DLB odgrywają oni tym bardziej szczególną rolę, gdyż spoczywa na nich znaczna liczba obowiązków związanych z opieką nad osobą otępiąłą z licznymi objawami psychiatrycznymi i niesprawnością ruchową. W przypadku jednostki o tak bogatej symptomatologii kluczową kwestią jest edukacja rodziny na temat obrazu choroby, możliwych powikłań związanych z farmakoterapią, progresji zespołu otępiennego i objawów neurologicznych⁽²⁵⁾. Podstawowymi kwestiami wymagającymi omówienia są fluktuacje funkcji poznawczych oraz omamy wzrokowe. Gwałtowne zmiany stanu psychicznego podopiecznego wraz z często towarzyszącymi zaburzeniami autonomicznymi są przyczyną wezwania pogotowia ratunkowego i niestety zazwyczaj skutkują niewłaściwą interwencją (np. podanie leków sedatywnych, preparatów sterydowych!). Natomiast omówienie natury omamów wzrokowych i nauczenie zasad postępowania może zredukować ryzyko pobudzenia, a w konsekwencji potencjalnie fatalnego w skutkach podania neuroleptyku. Poinstruowanie opiekuna o potencjalnych zagrożeniach związanych z farmakoterapią (działanie cholinolityczne różnych leków, nadwrażliwość na leki przeciwpsychotyczne, dysfunkcja autonomiczna i nadmierna reakcja na α -bloker, interakcje leków) i ustalenie, iż o włączeniu nowego leczenia decyduje lekarz koordynujący leczenie zdecydowanie zmniejsza ryzyko wspomnianych zdarzeń niepożądanych.

Zastosowanie modyfikacji w środowisku chorego często prowadzi do redukcji nasilenia zaburzeń zachowania, objawów psychopatologicznych, a także upadków. Podobnie wprowadzenie pomocy pamięciowych pozwala zwiększyć orientację i poczucie bezpieczeństwa chorych.

POSTĘPOWANIE FARMAKOLOGICZNE

W farmakoterapii chorych z DLB można wyróżnić dwie składowe: wpływ na deficyt poznawczy oraz korekta objawów niepoznawczych (objawy psychiatryczne i zaburzenia zachowania, parkinsonizm, dysfunkcja autonomiczna).

Jak łatwo przewidzieć, niestety, typowym zjawiskiem w tej grupie chorych jest politerapia. Należy również pamiętać, iż większość leków stosowanych u chorych z DLB jest stosowanych poza zasadniczą rejestracją,

a tym bardziej refundacją. Obecnie brakuje również założeń terapeutycznych popartych wystarczającą liczbą badań kontrolowanych. Większość rekomendacji terapeutycznych opartych jest na pojedynczych badaniach kontrolowanych placebo i o wiele liczniejszych doniesieniach kazuistycznych oraz wynikach badań otwartych, a także doświadczeniach własnych autorów opracowań. Przed włączeniem leczenia należy dokonać analizy występujących objawów i opracować plan postępowania. Należy także dokonać oceny oczekiwań i możliwości terapeutycznych^(26,27). Terapia w otępieniu z ciałami Lewy'ego składa się z kilku aspektów: leczenia zespołu otępiennego, psychozy, zespołu pozapiramidowego, zaburzeń snu. Niekiedy istotnym problemem klinicznym wymagającym leczenia jest depresja i apatia.

Zarówno deficyt poznawczy, jak i wystąpienie objawów neuropsychiatrycznych w DLB wiąże się z zaburzeniami transmisji cholinergiczej, które w DLB osiągają większe nasilenie niż w AD⁽²⁸⁾. Z tego względu należy oczekiwać poprawy stanu klinicznego po zastosowaniu leków cholinomimetycznych. Już we wczesnych, niekontrolowanych doniesieniach sugerowano, że inhibitory cholinesteraz (np. takryna) są w przypadkach DLB bardziej skuteczne niż w AD oraz wpływają korzystnie na objawy psychopatologiczne towarzyszące otępieniu⁽²⁹⁾, chociaż zbiorcze opracowanie dostępnych wyników badań wskazywało na ograniczoną skuteczność terapii, podkreślając równocześnie problem tolerancji leczenia⁽³⁰⁾. Na podstawie kolejnych opublikowanych badań uznano leki z tej grupy za leczenie z wyboru w DLB⁽²⁰⁾. Niestety, w przeciwieństwie do otępienia w chorobie Parkinsona, nie przełożyło się to jeszcze na odpowiednie regulacje rejestracyjne.

Korzystny wpływ leczenia na objawy psychiatryczne (halucynacje, urojenia, apatię, lęk) oraz niektóre aspekty deficytu poznawczego (uwagę) i globalne funkcjonowanie chorych w zakresie aktywności dnia codziennego wykazano w pierwszym badaniu randomizowanym riwastygminy kontrolowanym placebo (zalecane dawki jak w AD)⁽³¹⁾. Rozpoczęcie leczenia inhibitorami cholinesteraz (co szczególnie wyraźnie widać po włączeniu riwastygminy) u chorych z nasilonymi objawami psychiatrycznymi daje szybką odpowiedź na leczenie i poprawę stanu psychicznego nawet przy zastosowaniu niskich dawek. Efekt jest wyraźniejszy po osiągnięciu dawki 9 lub 12 mg/d. Co charakterystyczne z obserwacji autorów wynika, iż w tej grupie chorych bardziej prawdopodobne jest osiągnięcie dawki maksymalnej inhibitora bez ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych. Wpływ leczenia inhibitorami cholinesteraz na omamy wzrokowe, urojenia i wynikające z nich zaburzenia zachowania jest tak wyraźny, że w większości przypadków zbędne jest stosowanie leczenia przeciwpsychotycznego.

W badaniach riwastygminy nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na funkcje motoryczne chorych, chociaż biorąc pod uwagę mechanizm działania inhibitorów ist-

nieje realne ryzyko pogorszenia stanu neurologicznego w trakcie terapii IChE, a zwłaszcza donepezilem^(32,33). Ponadto w przeprowadzonej analizie danych uzyskanych w badaniu randomizowanym riwastygminy w DLB potwierdzono brak negatywnego wpływu leku na układ krążenia i zapis EKG⁽³⁴⁾. Co więcej, zastosowanie dawki wyższej niż zarejestrowana do leczenia choroby Alzheimera (15 mg/d donepezilu) skutkowało poprawą stanu klinicznego u chorych z zaawansowanym zespołem otępiennym i nawrotem objawów neuropsychiatrycznych⁽³⁵⁾. Osobną i kluczową kwestią pozostaje leczenie objawów, które nie ustąpiły wskutek leczenia inhibitorami cholinesteraz. W sytuacji braku efektu IChE można rozważyć włączenie innego leczenia psychotropowego – syndromospecyficznego. W objawowym leczeniu zaburzeń zachowania w chorobie Alzheimera zazwyczaj stosuje się niewielkie dawki leków przeciwpsychotycznych. W prasie fachowej trwa debata nad zasadnością takiego postępowania w zespołach otępiennych, zwłaszcza w kontekście danych świadczących o szkodliwym wpływie na funkcje motoryczne, ryzyko incydentów naczyniowych i przeżywalność chorych oraz regulacjami urzędowymi w licznych krajach⁽³⁶⁾. W otępieniu z ciałami Lewy’ego z uwagi na prawie zawsze współistniejący parkinsonizm i nadwrażliwość na neuroleptyki tym bardziej wątpliwe jest bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpsychotycznych⁽³⁷⁾. Co więcej wykazano, że wystąpienie nadwrażliwości na neuroleptyki jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym⁽¹⁴⁾.

Z powodu niekorzystnych doświadczeń z klasycznymi neuroleptykami u chorych z zaburzeniami zachowania w DLB podjęto próby stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w tej grupie chorych. Niestety, dostępne dane z literatury pochodzą głównie z opisów kazuistycznych i nie przynoszą jasnych odpowiedzi dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków w DLB. Opisano skuteczne leczenie zaburzeń psychiatrycznych w DLB z użyciem risperidonu⁽³⁸⁾, olanzapiny⁽³⁹⁾, kwetiapiny⁽⁴⁰⁾ i kłozapiny⁽⁴¹⁾. W najnowszych zaleceniach ekspertów zasugerowano, iż leki takie, jak kwetiapina, kłozapina oraz aripiprazol mają, przynajmniej teoretycznie, najkorzystniejszy profil farmakologiczny⁽²⁰⁾. Wskazano jednak na konieczność przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych. W tym miejscu należy wspomnieć o dość powszechnym zjawisku hipotonii ortostatycznej w trakcie rozpoczynania leczenia i szybkiego zwiększania dawek, zwłaszcza kwetiapiny i kłozapiny, nawet u młodych chorych z innymi rozpoznaniem.

W związku z obserwowanymi zaburzeniami pozapiramidowymi, ewidentnie zależnymi od dawki, rekomenduje się rozpoczynanie leczenia od pojedynczej możliwej najniższej dawki (0,25 mg risperidonu, 2,5 mg olanzapiny, 12,5 mg kwetiapiny, 6,25 mg kłozapiny). W sytuacji, gdy początkowa dawka okaże się niewystarczająca można rozważyć stopniowe i bardzo powolne zwiększenie dawki. Należy jednak pamiętać, iż efekt klinicz-

ny w DLB może pojawić się z odroczeniem, w związku z powyższym rekomenduje się dłuższe oczekiwanie na efekt niż u chorych z innymi rozpoznaniem.

Kolejną trudność stanowi leczenie parkinsonizmu. Odpowiedź kliniczna chorych z DLB na preparaty L-dopy jest słabsza niż w przypadku PD, ponadto zastosowanie L-dopy wiąże się z poważnym ryzykiem objawów niepożądanych. Chorzy narażeni są na wystąpienie psychozy i zaburzeń świadomości nawet po zastosowaniu małych dawek leku. W związku z powyższym rekomenduje się rozpoczynanie terapii od włączenia preparatu lewodopy z inhibitorem dekarboksylazy (karbidopa lub benserazyd) w postaci o szybkim uwalnianiu (tzw. standardowej) w dawce 62,5 mg podawanej 3 razy dziennie. Ponadto zaleca się bardzo powolne podnoszenie dawki w kolejnych dniach lub tygodniach kontrolując reakcję, tolerancję i ewentualne objawy niepożądane. Inne leki stosowane w leczeniu PD powinny być odstawione lub bardzo znacznie zredukowane. W DLB stosunkowo rzadko występuje zjawisko *on/off*, stąd leczenie inhibitorami COMT nie znajduje zastosowania⁽⁷⁾.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA INNYCH LEKÓW

W randomizowanym badaniu riwastygminy wykazano poprawę w zakresie depresji oraz apatii pod wpływem ocenianego leczenia⁽³¹⁾. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI (citalopram) lub SNRI (reboksetyna) prawdopodobnie może przynieść korzystny efekt w zakresie objawów depresyjnych i apatii, chociaż nie przeprowadzono badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo takich kuracji. Opublikowano pojedyncze opisy przypadków skutecznego leczenia halucynacji i pobudzenia psychoruchowego z użyciem chlormetiazolu, karbamazepiny i okskarbamazepiny⁽⁴²⁾. Poprawy w zakresie zaburzeń snu, a zwłaszcza związanych z fazą REM, można oczekiwać po zastosowaniu klonazepamu w dawce 0,25 mg, melatoniny (1-5 mg), kwetiapiny (12,5 mg), trazodonu bądź inhibitorów cholinesteraz (riwastygmina).

Z uwagi na wykazany u chorych z DLB deficyt cholinergiczny przeciwwskazane jest stosowanie leków psychotropowych i z innych grup terapeutycznych o działaniu cholinolitycznym. Należy także zwrócić uwagę na bezpieczeństwo terapii lekami o działaniu hipotensyjnym (α -blokery używane w leczeniu przerostu gruczołu krokowego). Zestawienie leków obarczonych ryzykiem wywoływania objawów neuropsychiatrycznych w zespołach parkinsonowskich przedstawiono w monografii na temat choroby Parkinsona i zespołów parkinsonowskich⁽⁴³⁾.

PODSUMOWANIE

1. Otępienie z ciałami Lewy’ego jest częstą, choć rzadko diagnozowaną, przyczyną zespołów otępiennych.

2. W 2005 roku opublikowano kolejną, poprawioną wersję klinicznych kryteriów diagnostycznych dla otępienia z ciałami Lewy'ego umożliwiającą w większości przypadków na odróżnianie tej jednostki od innych zespołów otępiennych.
3. Zasadniczymi objawami DLB są zespół otępienny o charakterystycznym profilu neuropsychologicznym oraz triada objawów: fluktuacje funkcji poznawczych, parkinsonizm, omamy wzrokowe.
4. W nowej edycji kryteriów podkreślono znaczenie cech takich jak zaburzenia ruchowe związane z fazą REM, nadwrażliwość na neuroleptyki, zmniejszenie wychwytu znacznika dla transportera dopaminy w badaniu SPECT/PET.
5. Badania dodatkowe (laboratoryjne, obrazowe) nadal mają znaczenie wyłącznie pomocnicze w diagnostyce DLB. Pewne rozpoznanie DLB można postawić jedynie na podstawie badania pośmiertnego.
6. Inhibitory cholinesterazy (zwłaszcza riwastygmina) mogą być rekomendowane jako leczenie z wyboru w DLB.
7. W objawowym leczeniu zaburzeń zachowania i zespołów psychopatologicznych towarzyszących otępieniu rekomendowane są, obok inhibitorów cholinesterazy, atypowe leki antypsychotyczne (olanzapina, risperidon, kwetiapina, klozapina) ze względu na mniejsze niż w przypadku klasycznych neuroleptyków ryzyko pogorszenia stanu neurologicznego.
8. Sugeruje się stosowanie leków psychotropowych w leczeniu syndromolitycznym apatii, depresji i zaburzeń snu, chociaż skuteczność tych interwencji wymaga potwierdzenia w badaniach randomizowanych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. W: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius” Instytut Psychiatrii i Neurologii; Kraków-Warszawa 2000.
2. Graeber M.B., Muller U.: Dementia with Lewy bodies: disease concept and genetics. *Neurogenetics* 2003; 4 (4): 157-162.
3. Parkinson J.: An essay on the shaking palsy (1817). Cytowane za: Critchley M., (red.); James Parkinson, 1755-1824: A Bicentenary Volume of Papers Dealing With Parkinson's Disease. London, England: MacMillan Press: 1955: 145-218.
4. Lewy F.: Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* 1913; 50: 50-55.
5. Tretiakoff C.: Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson [thesis]. Paris: 1919. Cytowane za: Gibb W.R.G., Poewe W.H.: The centenary of Friederich H. Lewy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1986; 12: 217-221.
6. Okazaki H., Lipton L.S., Aronson S.M.: Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with

7. Magierski R., Kloszewska I., Sobów T.: Otępienie z ciałami Lewy'ego. W: Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i innych zespołach parkinsonowskich. Red. Sobów T., Sławek J., Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2006.
8. Bak T.H., Lennox G.G.: Historical Background. W: Dementia with Lewy bodies. Red. O'Brien J., McKeith I., Ames D., Chiu E., Taylor & Francis, Abingdon 2006.
9. Zaccai J., McCracken C., Brayne C.: A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34 (6): 561-566.
10. Sobów T., Wojtera M., Kloszewska I.: Charakterystyka kliniczna pacjentów konsultacyjnej Poradni Zaburzeń Pamięci Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. *Psychogeriatrics Polska* 2005; 2 (1): 43-50.
11. Rosenberg C.K., Cummings T.J., Saunders A.M. i wsp.: Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2001; 102 (6): 621-626.
12. Wakisaka Y., Furuta A., Tanizaki Y. i wsp.: Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2003; 106 (4): 374-382.
13. Byrne E.J., Lennox G., Lowe J. i wsp.: Dementia associated with cortical Lewy bodies. Proposed diagnostic criteria. *Dementia* 1991; 2: 283-284.
14. McKeith I.G., Perry R.H., Fairbairn A.F. i wsp.: Operational criteria for senile dementia of Lewy body type. *Psychol. Med.* 1992; 22: 911-922.
15. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. i wsp.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
16. Hohl U., Tiraboschi P., Hansen L.A. i wsp.: Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 347-351.
17. Holmes C., Cairns N., Lantos P. i wsp.: Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br. J. Psychiatry* 1999; 174: 45-50.
18. McKeith I.G., Ballard C.G., Perry R.H. i wsp.: Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54 (5): 1050-1058.
19. McKeith I.G., Perry E.K., Perry R.H.: Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. *Consortium on Dementia with Lewy Bodies. Neurology* 1999; 53 (5): 902-905.
20. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. i wsp.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1-1.
21. Collerton D., Burn D., McKeith I. i wsp.: Systematic Review and Meta-Analysis Show that Dementia with Lewy Bodies Is a Visual-Perceptual and Attentional-Executive Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2003; 16 (4): 229-237.
22. Magierski R., Kloszewska I., Sobów T.: Porównanie obrazu neuropsychologicznego w chorobie Alzheimer'a, otępieniu z ciałami Lewy'ego i otępieniu w chorobie Parkinsona. *Aktualności Neurologiczne* 2005; 5 (1): 62-70.
23. Burn D.J., McKeith I.G.: Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18 (suppl. 6): S72-S79.
24. Doody R.S., Stevens J.C., Beck C. i wsp.: Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the

- American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
25. Barber R., Panikkar A., McKeith I.G.: Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2001; 16 (suppl. 1): S12-S18.
 26. Kaufer D.I.: Pharmacologic treatment expectations in the management of dementia with Lewy bodies. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 17 (suppl. 1): 32-39.
 27. Swanberg M.M., Cummings J.L.: Benefit-risk considerations in the treatment of dementia with Lewy bodies. *Drug Saf.* 2002; 25 (7): 511-523.
 28. Tiraboschi P., Hansen L.A., Alford M. i wsp.: Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy Bodies. *Neurology* 2000; 54: 407-411.
 29. Querfurth H.W., Allam G.J., Geffroy M.A. i wsp.: Acetylcholinesterase inhibition in dementia with Lewy bodies: results of a prospective pilot trial. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2000; 11 (6): 314-321.
 30. Wild R., Pettit T., Burns A.: Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD003672.
 31. McKeith I., Del Ser T., Spano P. i wsp.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356 (9247): 2031-2036.
 32. Bourke D., Druckenbrod R.W.: Possible association between donepezil and worsening Parkinson's disease. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32 (5): 610-611.
 33. Morita S., Miwa H., Kondo T.: A patient with probable dementia with Lewy bodies, who showed catatonia induced by donepezil: a case report. *No To Shinkei* 2004; 56 (10): 881-884.
 34. Ballard C., Lane R., Barone P. i wsp.: Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson's disease dementias. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60 (6): 639-645.
 35. Pakrasi S., Thomas A., Mosimann U.P. i wsp.: Cholinesterase inhibitors in advanced Dementia with Lewy bodies: increase or stop? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* – artykuł w druku; dostępny on-line od 21 lipca 2006.
 36. Ames D., Ballard C., Cream J. i wsp.: For debate: Should novel antipsychotics ever be used to treat the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)? *Int. Psychogeriatrics* 2005; 1: 1-29.
 37. Byrne E.J., Burns A., Waite J.: Neuroleptic sensitivity in dementia with cortical Lewy bodies. *BMJ* 1992; 305 (6862): 1158-1159.
 38. Allen R.L., Walker Z., D'Ath P.J. i wsp.: Risperidone for psychotic and behavioural symptoms in Lewy body dementia. *Lancet* 1995; 346 (8968): 185.
 39. Cummings J.L., Street J., Masterman D. i wsp.: Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2002; 13 (2): 67-73.
 40. Fernandez H.H., Trieschmann M.E., Burke M.A. i wsp.: Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63 (6): 513-515.
 41. Chacko R.C., Hurley R.A., Jankovic J.: Clozapine use in diffuse Lewy body disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 5 (2): 206-208.
 42. Smith M., Shua-Haim J., Smith J. i wsp.: Safety and efficacy of oxcarbazepine in the treatment of agitation in patients with Lewy body dementia: a case report. *The Gerontologist* 2002; 42: 260.
 43. Sobów T.: Wpływ leków na stan psychiczny chorych z chorobą Parkinsona i innymi zespołami parkinsonowskimi. W: Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i innych zespołach parkinsonowskich. Red. Sobów, Sławek J. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2006.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwiła doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.