

Rozpoznawanie otępienia i postępowanie z pacjentami – rekomendacje

Diagnosis and management in dementia – recommendations

Platforma Badań Chorób Rzadkich, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Anna Barczak, Platforma Badań Chorób Rzadkich, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, tel.: +48 47 722 14 20, faks: +48 47 722 14 20, e-mail: abarczak@imdik.pan.pl

Streszczenie

Rozpoznawanie otępienia i dalsze postępowanie z pacjentami opierają się na najnowszych rekomendacjach europejskich i światowych organizacji zajmujących się diagnozą i standardami leczenia chorób neurodegeneracyjnych. Nowoczesne podejście, z wykorzystaniem przydanych i praktycznych metod diagnostycznych, wyników badań dodatkowych oraz narzędzi różnicowych, pozwala na relatywnie szybkie ustalenie właściwego rozpoznania i włączenie rekomendowanego leczenia. W artykule oprócz otępienia w przebiegu choroby Alzheimera przedstawiono zalecenia dotyczące diagnozy i leczenia innych chorób: otępienia naczyniopochodnego, otępienia z ciałami Lewy'ego, otępienia w chorobie Parkinsona, otępienia czołowo-skroniowego i atypowych parkinsonizmów. Szczególną uwagę poświęcono rozpoznawaniu łagodnych zaburzeń poznawczych prowadzących do choroby Alzheimera oraz możliwościom ich diagnozowania i leczenia – nie tylko w praktyce specjalistycznej. Omówiono zasady prokognitywnego postępowania farmakologicznego w przebiegu otępienia oraz w przypadku występowania zaburzeń neuropsychicznych: zaburzeń psychotycznych i zaburzeń nastroju. Podkreślono także znaczenie postępowania niefarmakologicznego, przede wszystkim diety i stymulacji poznawczej. Opieka nad pacjentem wymaga ścisłej współpracy lekarza z opiekunem, który jest równie ważny jak sam chory – zaspokojenie potrzeb opiekuna to gwarancja lepszej opieki. Dotyczy to wsparcia opiekuna w radzeniu sobie z problemami zarówno medycznymi czy prawnymi, jak i psychologicznymi, wynikającymi z ponoszenia trudu opieki nad pacjentem.

Słowa kluczowe: otępienie, choroba Alzheimera, łagodne zaburzenia poznawcze, farmakoterapia, postępowanie niefarmakologiczne

Abstract

The diagnosis of dementia and further management of patients are based on the latest recommendations developed by European and global organisations dealing with the diagnosis and standards of treatment of neurodegenerative diseases. Using useful and practical diagnostic methods, as well as the results of the latest additional tests and differential tools, a modern approach allows for a relatively quick diagnosis and implementation of recommended treatment. In addition to dementia in the course of Alzheimer's disease, the paper presents recommendations for the diagnosis and treatment of other diseases including vascular dementia, dementia with Lewy bodies, dementia in Parkinson's disease, frontotemporal dementia, and atypical parkinsonisms. Particular attention is given to the diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease and the possibilities of diagnosis and treatment of this phase, not only in a specialised medical practice. The article discusses the principles of procognitive pharmacological management in dementia and in the case of neuropsychiatric problems: psychotic, behavioural, and mood disorders. The importance of non-pharmacological management, primarily diet and cognitive stimulation, is also highlighted. Patient care requires close cooperation between the doctor and the caregiver, who is as important as the patient, and satisfying the caregiver's needs is a guarantee of better care for the patient. Specifically, caregivers should be supported in handling their medical, legal, and psychological problems resulting from the burden of caring for the patient.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, pharmacotherapy, non-pharmacological treatment

WPROWADZENIE

Otępienie jest jednym z poważniejszych problemów medycznych, społecznych i ekonomicznych nie tylko w grupie osób w wieku podeszłym. Starzenie się populacji ogólnosiwiatowej i rozwój coraz lepszych metod diagnostycznych sprzyjają wzrostowi liczby pacjentów z otępieniem, spowodowanym przede wszystkim chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD). Wczesna diagnoza i szybkie wdrożenie farmakoterapii są pomocne w redukowaniu nakładów związanych z leczeniem i opieką. Obecnie dostępne leczenie jest bezpieczne, a zarazem skuteczne w łagodzeniu i spowalnianiu objawów choroby. W świetle najnowszych doniesień istnieje nadzieja na spowolnienie procesu chorobowego jeszcze przed pełną manifestacją objawów otępienia, czyli w fazie łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI).

ROZPOZNAWANIE OTĘPIENIA W PRAKTYCE LEKARZA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

Diagnoza otępień to wieloetapowy i często długotrwały proces, który zazwyczaj zaczyna się od zauważenia pogorszenia sprawności poznawczej przez samego pacjenta lub osoby mu bliskie. Kolejnym krokiem jest zgłoszenie się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).

W warunkach niespecjalistycznych, właściwych dla POZ, można w ocenie wstępnej wysunąć podejrzenie otępienia. W przypadku obiektywnej oceny pacjenta podstawowym warunkiem jest „jasna” (niezaburzona) świadomość. Bezwzględnie należy zebrać wywiad dotyczący zaburzeń sprawności poznawczej i występowania zaburzeń neuropsychicznych (pobudzenia, agresji, psychozy, depresji czy apatii) oraz czasu trwania objawów i ich wpływu na codzienne funkcjonowanie osoby z podejrzeniem otępienia. Jeżeli to możliwe, zebrane informacje trzeba potwierdzić w rozmowie z kimś, kto dobrze zna pacjenta (np. członkiem rodziny). Następnym krokiem powinny być badania przedmiotowe, morfologia krwi i oznaczenie w surowicy stężeń witaminy B₁₂, kwasu foliowego, TSH (hormonu tyreotropowego), glukozy, a także biochemicznych wskaźników czynności nerek i wątroby. Ma to na celu wykluczenie potencjalnie odwracalnych przyczyn pogorszenia sprawności poznawczej (Gabryelewicz i Barcikowska, 2021a).

Niezwykle ważnym aspektem wstępnej diagnozy jest obiektywizacja zgłaszanych skarg – ocena funkcji poznawczych za pomocą testów przesiewowych. Stosowane powszechnie i zalecane metody oceny przesiewowej, czyli Krótka Skala Oceny Stanu Poznawczego – Mini-Mental State Examination, MMSE (Folstein *et al.*, 1975), Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych – Montreal Cognitive Assessment, MoCA (Nasreddine *et al.*, 2005) lub test rysowania zegara – TRZ (Krzymiński, 1995), nie zawsze sprawdzają się w praktyce klinicznej lekarza POZ. Podyktowane jest to przede wszystkim brakiem czasu, wiedzy i doświadczenia

w interpretacji uzyskanych wyników (Barczak, 2021). Jednym z bardziej przydatnych narzędzi do wykrywania zaburzeń poznawczych przez lekarza POZ może być test Mini-Cog (Barczak i Hintze, 2019; Borson *et al.*, 2000). Jest to szybka metoda, która nawet przy braku wcześniejszego przygotowania czy eksperckiej wiedzy pozwala – w zależności od uzyskanych rezultatów – podjąć decyzję co do pogłębienia diagnostyki w opiece specjalistycznej (Barczak, 2021). Pomocny bywa także kwestionariusz AD8 (Galvin *et al.*, 2005), weryfikujący występowanie ośmiu zachowań typowych dla początku otępienia w chorobie Alzheimera. AD8 można również wykorzystywać w trakcie teleporad, zarówno z pacjentem, jak i z opiekunem (Barczak, 2021). Prawidłowe wyniki testów przesiewowych nie zawsze przemawiają za brakiem problemów poznawczych – nie należy wykluczać otępienia wyłącznie na tej podstawie. W przypadku utwierdzenia się w podejrzeniu, że u badanej osoby może występować otępienie, trzeba skierować pacjenta do specjalistycznej jednostki zajmującej się zaburzeniami otępiennymi, w której istnieje możliwość potwierdzenia wstępnej diagnozy nawet przed rozwinięciem się w pełni objawów otępienia (Gabryelewicz i Barcikowska, 2021a).

Lekarz POZ jest pierwszym i jednym z najważniejszych ogniw w procesie diagnozy i opieki nad osobami z otępieniem w przebiegu AD. Wstępna weryfikacja zaburzeń poznawczych oraz przeprowadzenie wywiadu wraz z oceną przesiewową i analizą wyników badań mogą przyczynić się do szybszego rozpoznania otępienia, a następnie wdrożenia i modyfikacji farmakoterapii w gabinecie POZ, zgodnie z dostępnymi zaleceniami. Odpowiednia współpraca z ośrodkiem specjalistycznym, szybkie kierowanie tam pacjentów z zaburzeniami pamięci epizodycznej i uzyskiwanie diagnozy na etapie wczesnych objawów klinicznych AD sprawiają, że zarówno terapia farmakologiczna, jak i postępowanie nefarmakologiczne mogą przynieść bardzo wymierne korzyści – nie tylko samemu pacjentowi, lecz także jego rodzinie (Barczak, 2021).

ROZPOZNAWANIE OTĘPIENIA W JEDNOSTCE SPECJALISTYCZNEJ

Rozpoznanie AD ustala się na podstawie przyjętych międzynarodowych kryteriów, takich jak kryteria diagnostyczne National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA/AA) (McKhann *et al.*, 2011) lub kryteria zawarte w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10). Pacjent z podejrzeniem otępienia przechodzi proces diagnostyczny, najczęściej składający się z oceny neurologicznej i psychiatrycznej oraz obiektywizacji skargi przez metody testowe, który ma na celu wykluczenie lub potwierdzenie potencjalnie odwracalnych przyczyn (Gabryelewicz i Barcikowska, 2021a).

Nawet jeśli dostępne są wyniki badań z innych źródeł, wskazane jest wykonanie oceny przesiewowej u każdego pacjenta

z podejrzeniem zaburzeń poznawczych. Gdy podejrzewamy AD, zaleca się użycie MMSE i TRZ (wersja z oceną punktową według Sunderlanda) (Krzymiński, 1995). Gdy przyczyną zaburzeń poznawczych najprawdopodobniej nie jest otępienie alzheimerowskie, sugeruje się stosowanie skal MoCA lub M-ACE III (Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination III) (Hsieh *et al.*, 2015), które charakteryzują się znacznie większą czułością w zakresie wykrywania schorzeń innych niż AD. W razie braku możliwości zbadania pacjenta zaleca się korzystanie z kwestionariuszy opartych na wywiadzie z opiekunem (Barczak i Klimkowicz-Mrowiec, 2021). Konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej zgodnie z przyjętymi kryteriami rozpoznawania poszczególnych typów otępienia, a w przypadkach budzących wątpliwości diagnostyczne – wykonanie badania neuropsychologicznego. Badanie to, stanowiące część diagnozy medycznej, nie powinno być traktowane jako rutynowe. Diagnoza neuropsychologiczna powinna mieć charakter funkcjonalny (wskazywać zalecenia co do dalszego postępowania), być przeprowadzana z użyciem metod przydatnych w diagnostyce otępienia, uwzględniać wszystkie obszary funkcjonowania poznawczego oraz funkcjonowanie socjalne i emocjonalne. Badania neuropsychologiczne nie zaleca się u osób ze znacznie zaawansowanymi zaburzeniami poznawczymi (Barczak i Gorzkowska, 2021). Nieodzowne są również przeprowadzenie strukturalnych badań neuroobrazowych mózgu w celu wykluczenia potencjalnie odwracalnych przyczyn otępienia oraz dokonanie oceny zaników hipokampa w badaniu wielopłaszczyznowym tomografii komputerowej (TK) i obrazowanie rezonansu magnetycznego (RM) w płaszczyźnie czołowej w celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego. Badanie RM jest szczególnie przydatne w ocenie naczyniowego podłoża otępienia, niekiedy może też wykazać specyficzne cechy przydatne w różnicowaniu podtypu otępienia (Brockhuis, 2021). Jeśli pojawiają się wątpliwości dotyczące diagnostyki różnicowej lub jest to potrzebne do wdrożenia odpowiedniego leczenia, lekarz specjalista podejmuje decyzję o wykonaniu dalszych badań. W diagnozie AD jest to badanie stężenia amyloidu beta (A β) 1-42 oraz stężenia białka tau i fosforyzowanego tau w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) (Gabrylewick i Barcikowska, 2021a). Warto podkreślić, że wprowadzenie biomarkerów do ogólnej praktyki klinicznej wymaga jeszcze badań w celu ich udoskonalenia, walidacji i standaryzacji. Badanie biomarkerów neurochemicznych (stężenia A β i białka tau) zaleca się w przypadkach wczesnych albo sprawiających trudności diagnostyczne (Gabrylewick i Barcikowska, 2021b). W przypadku innych typów chorób neurodegeneracyjnych rekomendowane są (dla każdej z osobna) badania czynnościowe lub molekularne (np. badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy – FDG-PET/TK, scyntygrafia perfuzyjna mózgu – SPECT-TK) (Gabrylewick i Barcikowska, 2021a). Badanie genetyczne nie ma znaczenia rutynowego wobec niewielkiej liczby przypadków uwarunkowanych przez jednogenowe mutacje. W rutynowej diagnostyce

znaczenia nie ma również oznaczanie polimorfizmu genu apolipoproteiny E (APOE) (Barcikowska i Gabrylewick, 2021).

Leczenie prokognitywne

Nie istnieje jeszcze zarejestrowane przyczynowe leczenie otępienia w przebiegu AD. Przy lekkim i umiarkowanym nasileniu otępienia zaleca się zastosowanie inhibitorów cholinesterazy (IChE) w dawce terapeutycznej, a w razie braku skuteczności lub wystąpienia objawów niepożądanych można sięgnąć po inny lek lub inną postać leku z tej grupy. Nie zaleca się przerywania leczenia IChE w zaawansowanych fazach otępienia. Decyzja o zakończeniu farmakoterapii powinna być podejmowana indywidualnie, po kompleksowej ocenie stanu psychicznego, neurologicznego i somatycznego pacjenta, a nie na podstawie arbitralnie przyjętych wyników testów psychometrycznych.

W przypadku przeciwwskazań do stosowania IChE, ich złej tolerancji lub udokumentowanego braku skuteczności w zaawansowanych fazach AD zaleca się memantynę w monoterapii. Rekomendowane jest również dodanie memantyny do IChE w fazie umiarkowanego i znacznego zaawansowania choroby. Skuteczność leków innych niż IChE i memantyna nie została potwierdzona w badaniach klinicznych, więc nie są one zalecane w rutynowym leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych. Stosowane powszechnie leczenie objawowe spowalnia przebieg choroby w przybliżeniu o 18 miesięcy (Barcikowska i Gabrylewick, 2021; Gabrylewick i Barcikowska, 2021a).

CHOROBA ALZHEIMERA W FAZACH PRZEDOTĘPIENNYCH

Choroba Alzheimerera rozpoczyna się bardzo wcześnie i przy wykorzystaniu wysoce specjalistycznych technik diagnostycznych może zostać rozpoznana nawet 20 lat przed pojawieniem się objawów klinicznych. Faza kliniczna (wystąpienie klinicznego fenotypu AD – typowego lub nietypowego) obejmuje zarówno stadium prodromalne, czyli subtelne deficyty poznawcze (*subjective cognitive decline*, SCD) i alzheimerowskie MCI (*MCI due to AD*), jak i otępienie. Przedkliniczny etap rozwoju AD jest głównym przedmiotem zainteresowania licznych badaczy – ze względu na potencjalne korzyści związane z wczesnymi interwencjami farmakologicznymi i pozafarmakologicznymi. Możliwość diagnozowania AD w stadium bezobjawowym daje nadzieję, że przyszłe wczesne terapie lekowe będą w stanie powstrzymać rozwój choroby, zanim dojdzie do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, a w konsekwencji – do istotnego pogorszenia sprawności poznawczej i rozwoju otępienia (Gabrylewick i Barcikowska, 2021b).

Szczególne miejsce zajmuje alzheimerowskie MCI, czyli objawowa faza choroby poprzedzająca otępienie. W 2011 roku opublikowano podstawowe kryteria diagnostyczne tego zespołu (Albert *et al.*, 2021), które obejmują: zaniepokojenie

związane z pogorszeniem sprawności poznawczej w stosunku do dotychczasowego poziomu (1), obiektywnie stwierdzone pogorszenie jednej (zwykle pamięci) lub kilku domen poznawczych, większe niż oczekiwane dla wieku i wykształcenia danej osoby (2), zachowaną zdolność do samodzielnego funkcjonowania w życiu codziennym, chociaż część złożonych zadań może sprawiać większe trudności niż wcześniej (3), i brak otępienia (4). Konieczna jest również ocena czynników etiologicznych MCI zgodnych z alzheimerowskim procesem patofizjologicznym, obejmująca (jeśli to możliwe): wykluczenie naczyniowych, porazowych, medycznych przyczyn osłabienia funkcji poznawczych (1), obiektywne potwierdzenie postępującego pogarszania się sprawności poznawczej (2) oraz zebranie wywiadu dotyczącego czynników genetycznych związanych z AD (3) (Sperling *et al.*, 2011). Podstawowe kryteria kliniczne alzheimerowskiego MCI są przeznaczone do stosowania we wszystkich warunkach klinicznych. Mogą być używane w szerokim zakresie, w każdym środowisku, bez konieczności przeprowadzania wysoce specjalistycznych testów i/lub procedur (Gabryelewicz i Barcikowska, 2021b). Ustalenie rozpoznania przedklinicznej AD wymaga obecnie stwierdzenia zarówno amyloidopatii, jak i taupatii. Występowanie tylko jednej cechy świadczy o „stanie zagrożenia” AD. Kryteria badawcze, które obejmują wykorzystanie biomarkerów, są obecnie przeznaczone do stosowania w ośrodkach akademickich i badaniach klinicznych (Sperling *et al.*, 2011). Wynika to z ograniczeń związanych ze standaryzacją biomarkerów, różnymi punktami odcięcia dla diagnozy i możliwością dostępu do badań. Ryzyko dalszej progresji z alzheimerowskiego MCI do klinicznej AD jest szczególnie wysokie, gdy markery A β i białka tau przekraczają progi patologiczne.

Postępowanie terapeutyczne w MCI ma na celu poprawę zaburzonej aktywności poznawczej i spowolnienie konwersji do otępienia. Niestety wyniki badań nie potwierdziły skuteczności dostępnego dziś objawowego leczenia farmakologicznego. Wykazano natomiast skuteczność metod niefarmakologicznych, głównie treningów funkcji poznawczych, zwiększenia aktywności fizycznej i społecznej, zmiany diety na mniej prozapalną oraz edukacji zdrowotnej dotyczącej modyfikowalnych czynników ryzyka, które mogą wpływać na pogorszenie funkcjonowania poznawczego (nadciśnienie, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, otyłość czy depresja). Wszystkie te metody służą odroczeniu konwersji MCI do otępienia (Gabryelewicz i Barcikowska, 2021a).

Niewykluczone, że dzięki zaaprobowaniu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) pierwszego leku modyfikującego przebieg AD – aducanumabu (Aduhelm) możliwe będzie również spowolnienie postępującego pogarszania się sprawności funkcji poznawczych. Lek jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko mózgowym agregatom patologicznego białka A β , a wyniki badań III fazy pokazały, że usunięcie złogów A β może spowolnić pogarszanie się funkcji poznawczych u pacjentów z alzheimerowskim MCI. Lek został

zatwierdzony warunkowo, za konieczną uznano kontynuację badań klinicznych IV fazy. Leczenie jest obecnie dostępne wyłącznie w USA – trwa proces oceny aducanumabu w Europejskiej Agencji Leków (Gabryelewicz i Barcikowska, 2021b).

INNE RODZAJE OTĘPIEŃ

Otępienie naczyniopochodne

Dysfunkcja styku naczyniowo-nerwowego i zaburzenia przepływu mózgowego są mechanizmem patofizjologicznym nie tylko chorób naczyniowych mózgu, ale także AD i innych procesów neurowyrodzeniowych, co sprawia, że pełne różnicowanie AD i otępienia naczyniopochodnego (naczyniowego) często nie jest możliwe. Zaburzenia poznawcze (neuropoznawcze) wywołane chorobą naczyniową mózgu rozwijają się stopniowo, co skłania do przyjęcia terminu „naczyniowe zaburzenie poznawcze” (*vascular cognitive impairment*) jako nazwy pełnego spektrum chorobowego, w którym po osiągnięciu pewnego progu nasilenia zaburzeń mówimy o otępieniu naczyniopochodnym.

Rozpoznanie naczyniowych zaburzeń poznawczych według współczesnych kryteriów wymaga: (1) obecności łagodnych lub większych (otępienie) zaburzeń poznawczych, (2) obecności udokumentowanej choroby naczyniowej mózgu oraz (3) istnienia klinicznych, w tym neuroobrazowych, przesłanek wskazujących na etiologiczny związek zaburzeń poznawczych z chorobą naczyniową mózgu. Rozpoznanie naczyniowych zaburzeń poznawczych powinno być ustalone na podstawie konkretnych kryteriów diagnostycznych (np. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences – NINDS-AIREN, Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study – VICCCS, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5). Diagnoza naczyniowych zaburzeń poznawczych wymaga udokumentowanego, co najmniej wywiadem, pogorszenia sprawności funkcji poznawczych w minimum jednej domenie poznawczej. Złotym standardem diagnostycznym jest badanie neuroobrazowe z użyciem RM. Udokumentowanie choroby naczyniowej mózgu wyłącznie za pomocą TK przekłada się na możliwość rozpoznania klinicznie prawdopodobnych, a nie pewnych naczyniowych zaburzeń poznawczych. Ocena neuropsychologiczna pacjenta powinna uwzględniać wyniki testów wielu domen poznawczych, w tym uwagi złożonej i funkcji wykonawczych, których pogorszenie jest typowe dla naczyniowych zaburzeń poznawczych. Rozpoznanie większych naczyniowych zaburzeń poznawczych/otępienia naczyniopochodnego powinno uwzględniać rozpoznanie jednego z podtypów: otępienia poudarowego, podkoroowego niedokrwienne otępienia naczyniowego, otępienia wielozawałowego i otępienia mieszanego. Występowanie uzależnienia od alkoholu czy leków w czasie diagnostyki jest przeciwwskazaniem do postawienia diagnozy naczyniowych zaburzeń poznawczych.

Skuteczna kontrola i leczenie naczyniowych czynników ryzyka oraz wtórna profilaktyka udaru mózgu wydają się logicznym sposobem na spowolnienie rozwoju naczyniowych zaburzeń poznawczych i są powszechnie polecane przez ekspertów, ale nie ma jednoznacznych dowodów z badań klinicznych, które przemawiałyby za takim postępowaniem. Inhibitory acetylocholinesterazy i memantyna ze względu na niejednoznaczne wyniki badań klinicznych nie są zarejestrowane do objawowego leczenia naczyniowych zaburzeń poznawczych. Pozytywne wyniki stosowania tych leków w AD sugerują zasadność ich wykorzystania w przypadkach otępienia mieszanego. Objawowe leczenie zaburzeń neuropsychiatrycznych towarzyszących naczyniowym zaburzeniom poznawczym powinno uwzględniać zalecenia sformułowane dla AD (Szcudlik, 2021).

Otępienie z ciałami Lewy’ego

Otępienie z ciałami Lewy’ego (*dementia with Lewy bodies*, DLB) stanowi drugą – po AD – lub trzecią – po AD i otępieniu mieszanym – przyczynę otępienia. DLB jest rzadko rozpoznawane, choć otępienie jako część obrazu klinicznego pojawia się już na samym początku choroby. Niestety, o ile ustalenie początku zaburzeń ruchowych (spowolnienie, drżenie) jest relatywnie łatwe, o tyle w miarę precyzyjne ustalenie początku zaburzeń poznawczych jest bardzo trudne albo niemożliwe. Kryterium roku (otępienie w pierwszym roku od objawów ruchowych lub od początku choroby) należy brać pod uwagę, ale trzeba też podchodzić do niego krytycznie (Sławek, 2021). Najnowsza wersja kryteriów rozpoznania DLB została opublikowana w 2017 roku (McKeith *et al.*, 2017).

Do typowych cech DLB należą zaburzenia uwagi, funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych, dopiero z czasem dołączają się zaburzenia pamięci epizodycznej. Znamienne jest wolne przetwarzanie informacji (bradyfrenia) przy względnie dobrych (lub umiarkowanie upośledzonych) funkcjach językowych i przypomnianiu nowych informacji. Zazwyczaj konieczna okazuje się ocena funkcji poznawczych dokładniejsza od oceny możliwej w badaniach przesiewowych (Barczak *et al.*, 2015). Cechami charakterystycznymi są nadmierna senność, zwłaszcza w ciągu dnia, utrata węchu/nadwrażliwość na zapachy, nadwrażliwość na leki blokujące receptor D (szczególnie neuroleptyki), niestabilność postawy, częste upadki, omdlenia i inne nasilone zaburzenia autonomiczne (hipotonia ortostatyczna, zaparcia, nietrzymanie moczu) oraz usystematyzowane urojenia, depresja, apatia, lęk. W diagnozie DLB pomocna jest ocena biomarkerów wskazujących w postaci zmniejszenia wychwytu znacznika transportera dopaminy w prążkowiu (SPECT DaTSCAN), zmniejszenia wychwytu znacznika metajodobenzylguanidyny (MIBG) w SPECT serca i obecności zaburzeń snu w fazie REM w badaniu polisomnograficznym. Biomarkery wspomagające to względnie oszczędzenie struktur przyśrodkowych płata skroniowego (hipokamp) w badaniach TK/RM i uogólnione

zmniejszenie wychwytu znacznika w badaniach perfuzji/metabolizmu mózgowego (SPECT, PET) – typowe są wyraźny spadek aktywności w płatach potylicznych oraz nasilona aktywność wolnofalowa w okolicach tylnych w EEG z okresowymi fluktuacjami wyładowań pre-alfa/theta.

Kombinacja cech klinicznych i biomarkerów pomaga wysnuć wczesne podejrzenie DLB i uniknąć ryzykownych działań terapeutycznych, do których należy leczenie zaburzeń psychotycznych u chorych z DLB (ale też z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona – *Parkinson’s disease dementia*, PDD) za pomocą neuroleptyków, zarówno typowych, jak i atypowych. Ich podawanie prowadzi do nasilenia zaburzeń ruchowych i powikłań, włącznie z ryzykiem skrócenia życia. Objawy autonomiczne, obecne od początku także w PD (na wczesnym etapie niemające jednak zwykle dużego znaczenia i rzadko rozpoznawane), w DLB mogą pojawić się wcześniej i w większym nasileniu.

W leczeniu DLB rekomenduje się: lewodopę (najmniejsze skuteczne dawki) w przypadku parkinsonizmu, IChE w otępieniu oraz IChE, kwetiapinę, klozapinę (tylko przez analogię do PDD – brak badań), pimawanserynę w zaburzeniach psychotycznych. Jeśli występuje depresja, zaleca się selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, a w leczeniu dysautonomii, podobnie jak w PD, droksydopę – jedyny preparat zarejestrowany do leczenia hipotonii ortostatycznej (nieдоступny w Polsce). W przypadku zaburzeń snu w fazie REM zaleca się melatoninę; klonazepam należy stosować w małych dawkach – ze względu na duże ryzyko nasilenia upadków i splątania (Sławek, 2021).

Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

Otępienie w przebiegu PD stanowi 3–4% przyczyn otępienia w populacji ogólnej, jednak w grupie osób z PD dotyczy 20–30% chorych. Częstość narasta wraz z czasem trwania choroby, po 12 latach otępienie dotyka blisko 80% pacjentów. Czynnikiem ryzyka są późny wiek zachorowania oraz postać z dominującą sztywnością i zaburzeniami równowagi (mniejsze ryzyko występuje w postaciach zaczynających się od drżenia). Znaczenie mają także czynniki naczyniowe, związane z dysautonomią i wahaniami dobowymi (spadek rano i brak spadku w nocy) ciśnienia tętniczego (Sławek, 2021). Według obowiązujących od 2007 roku kryteriów, których autorami są Emre i wsp., do rozpoznania PDD niezbędna jest obecność zaburzeń minimum dwóch funkcji poznawczych – spośród funkcji uwagi, wzrokowo-przestrzennych, wykonawczych, pamięci i językowych. We wstępnej ocenie (stosowanej jako narzędzie skriningowe, przed szczegółowym badaniem neuropsychologicznym) zalecana jest ocena według schematu: rozpoznanie PD, objawy ruchowe **przed** pojawieniem się otępienia, brak nasilonej depresji, majaczenia i innych przyczyn pogorszenia poznawczego **oraz** wyniku MMSE <26 (gdy wiek <80 i minimum 10 lat nauki); ocena wpływu zaburzeń poznawczych na codzienną aktywność życiową; w badaniu uwagi więcej

niż dwa błędy w seryjnym odejmowaniu siódemek lub więcej niż dwa pominięcia w czasie wymieniania wspak mięsicy; w ocenie funkcji wykonawczych zaburzenia fluencji fonemicznej (≤ 9 słów) lub nieprawidłowy test rysowania zegara, zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych (rysowanie pięciokątów z testu MMSE), zaburzenia pamięci (trzy słowa z MMSE – więcej niż jedno oznacza błąd). Należy pamiętać, że zadania na czas mogą sztucznie zawyżać częstość PDD. Istotne jest także, aby badanie chorych z fluktuacjami ruchowymi i pozaruchowymi oraz dyskinezami było wykonywane w okresie „on”, bez dyskinez i bez niepokoju (Emre *et al.*, 2007; Sławek, 2021).

Celami badania neuropsychologicznego w PDD są: ocena specyficzności profilu zaburzeń dla PD (brak dominujących zaburzeń pamięci), różnicowanie z innymi parkinsonizmami, ocena poziomu funkcjonowania poznawczego pacjenta względem poziomu przedchorobowego, ocena dynamiki narastania zaburzeń oraz edukacja rodzin i opiekunów. Badanie to ma duże znaczenie dla planowania leczenia farmakologicznego i zabiegowego (*deep brain stimulation*, DBS) czy infuzyjnego (apomorfina i system duodopa).

W toku diagnostyki należy wykluczyć inne przyczyny, najczęściej z wykorzystaniem badań neuroobrazowych (krwiak przymózgowy, guz), rentgenogramu klatki piersiowej, morfologii krwi, oceny poziomu stężeń TSH, witaminy B₁₂, białka C-reaktywnego, glukozy i kreatyniny. Wskazane jest leczenie infekcji, odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych (ryzyko majaczenia). Zaleca się odstawienie leków pogarszających funkcje poznawcze: antycholinergicznym (biperiden, pridinol, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, oksybutynina), uspokajających i nasennych. Rozpoznanie PDD wiąże się z koniecznością redukcji leków przeciwparkinsonowskich w kolejności: antycholinergiki, amantadyna, inhibitory monoaminooksydazy B (MAO-B), inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (COMT), agoniści dopaminy. Ponadto konieczne jest włączenie IChE, które mają znaczenie także w profilaktyce zaburzeń psychiatrycznych, aby skrócić do minimum podawanie neuroleptyków (dozwolone tylko kwetiapina i kłozapina). Jeżeli IChE nie są tolerowane, można włączyć memantynę, ale poziom wiarygodności takiej interwencji nie jest wysoki (Sławek, 2021).

Otępienie czołowo-skroniowe

Otępienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal dementia*, FTD) to heterogenny zespół kliniczny, u którego podłoża leży zwyrodnienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal lobal degeneration*, FTLD), manifestujący się dominującą dysfunkcją, a następnie zanikiem głównie płatów czołowych i skroniowych. W obrazie klinicznym charakterystyczne są dominujące zaburzenia zachowania i/lub językowe przy początkowo bardzo dobrze zachowanych zdolnościach pamięciowych i wzrokowo-przestrzennych.

W ramach spektrum FTLD wyodrębnia się: **wariant behawioralny** – z dominującymi zaburzeniami zachowania (*behavioural variant frontotemporal dementia*, bvFTD),

wariant niepłynny afazji pierwotnej postępującej (*non-fluent variant of primary progressive aphasia*, nfvPPA), **wariant semantyczny afazji pierwotnej postępującej** (*semantic variant of primary progressive aphasia*, svPPA) oraz zespół korowo-podstawny (*corticobasal syndrome*, CBS) i postępujące porażenie nadjądrowe (*progressive supranuclear palsy*, PSP), należące do atypowych parkinsonizmów, a także otępienie czołowo-skroniowe w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego (*sclerosis lateralis amyotrophica* – *frontotemporal dementia*, SLA-FTD) (Narożańska i Sitek, 2021).

Kryteria rozpoznawania bvFTD (Rascovsky *et al.*, 2011) obejmują postępujące pogorszenie zachowania i/lub funkcji poznawczych – stwierdzone na podstawie obserwacji lub wywiadu od informatora. Objawy muszą mieć charakter trwały i nawracający, nie mogą pojawiać się incydentalnie. Konieczna jest obecność trzech spośród następujących objawów behawioralnych/poznawczych (A–F): wczesne (w trzech pierwszych latach choroby) rozhamowanie w zakresie zachowania (A); wczesna apatia lub inercja (B); wczesna utrata współczucia lub empatii (C); wczesne zachowania perseweracyjne, stereotypowe lub kompulsywne/rytualne (D); hiperoralność lub zmiany nawyków żywieniowych (E); profil neuropsychologiczny wskazujący na deficyty funkcji wykonawczych przy stosunkowo dobrze zachowanych funkcjach wzrokowo-przestrzennych i pamięci (F). Należy wykluczyć bvFTD, jeśli występujące zaburzenia lepiej tłumaczy inny proces neurodegeneracyjny, zaburzenia zachowania lepiej wyjaśnia diagnoza psychiatryczna lub stwierdzono obecność biomarkerów wskazujących na AD albo inny proces neurodegeneracyjny.

Kryteria diagnostyczne afazji pierwotnej postępującej (*primary progressive aphasia*, PPA) obejmują obecność trudności językowych będących główną cechą obrazu klinicznego (1) i główną przyczyną niesprawności w życiu codziennym (2); afazja stanowi najistotniejsze zaburzenie w początkowym okresie choroby (3). Należy wykluczyć PPA, jeśli objawy bardziej odpowiadają innym schorzeniom neurodegeneracyjnym bądź somatycznym, zaburzenia poznawcze są związane z zaburzeniami psychicznymi lub na początku choroby występują deficyty pamięci epizodycznej i wzrokowo-przestrzenne (percepcyjne) oraz istotne zaburzenia zachowania. Do rozpoznania nfvPPA konieczne jest stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: agramatyzm w wypowiedziach lub mowa niepłynna, wymagająca wysiłku (a), zmienne błędy w wymowie/zniekształcenia artykulacyjne (apraksja mowy) (b), a także co najmniej dwóch z poniższych cech: zaburzenia rozumienia wypowiedzi złożonych pod względem składniowym (a), zachowane rozumienie pojedynczych słów (b), zachowana wiedza semantyczna o obiektach (c). Neuroobrazowanie wskazuje na dominujący zanik lewej tylnej okolicy czołowej na pograniczu z wyspą w RM lub dominującą hipoperfuzję/hipometabolizm w tej okolicy w SPECT/PET.

Rozpoznanie svPPA wymaga stwierdzenia obecności obu objawów osiowych, czyli zaburzonego nazywania

konfrontacyjnego i zaburzonego rozumienia pojedynczych słów. Dodatkowo wskazana jest obecność co najmniej trzech z czterech następujących objawów: zaburzona wiedza o obiektach, w szczególności tych rzadko stosowanych lub mało znanych (a), powierzchniowa dysleksja lub dysgrafia (b), zachowane powtarzanie (c), zachowana ekspresja słowna (gramatyka, artykulacja) (d). Badanie neuroobrazowe ujawnia dominujący zanik przedniej części płata skroniowego (RM) lub dominującą hipoperfuzję/hipometabolizm w tej okolicy (SPECT/PET).

Diagnostyka różnicowa obejmuje wywiad dotyczący zaburzeń poznawczych, językowych i zachowania, sprawności w czynnościach życia codziennego oraz chorób występujących w rodzinie. Konieczne jest badanie neurologiczne ukierunkowane na wykrycie: objawów zespołu parkinsonowskiego, cech uszkodzenia górnego i/lub dolnego neuronu ruchowego, objawów deliberacyjnych, zaburzeń gałkoruchowych, głównie w płaszczyźnie pionowej, czy innych specyficznych objawów, takich jak jednostronna dystonia, mioklonie, zaburzenia czucia korowego, apraksja ideomotoryczna, objaw obcej kończyny. Niezbędne jest badanie neuropsychologiczne oceniające funkcje językowe, wzrokowo-przestrzenne, prakcję, pamięć (semantyczną, operacyjną i epizodyczną), funkcje wykonawcze i poznanie społeczne. W przypadku podejrzenia apraksji mowy/dysfagii zaleca się wykonanie badania neurologopedycznego. Ocena neuroobrazowa powinna być przeprowadzona z użyciem RM lub SPECT 18FDG-PET. Około 30% przypadków jest uwarunkowanych genetycznie (wzorzec dziedziczenia: autosomalny dominujący; najczęstsze mutacje: *PGRN*, *MAPT*, *C9orf72*).

Leczenie FTD ma charakter wyłącznie objawowy, ale niezwykle istotne są oddziaływania psychoedukacyjne względem opiekunów, dotyczące zaburzeń komunikacji i zachowania, oraz interwencje środowiskowe, zapewniające pacjentowi bezpieczeństwo. Terapia neurologopedyczna i/lub neuropsychologiczna powinna być ukierunkowana na podtrzymanie sprawności komunikacyjnej (nfvPPA i svPPA) lub wiedzy pojęciowej (svPPA), wypracowanie zastępczych form komunikacji, poprawę kompetencji składniowej i prakcji mowy oraz prewencję dysfagii (nfvPPA) (Narożańska i Sitek, 2021).

Atypowe parkinsonizmy

Do grupy atypowych parkinsonizmów zaliczane są: postępujące porażenie nadjądrowe, zanik wieloukładowy (*multiple system atrophy*, MSA), zwyrodnienie korowo-podstawne (*corticobasal degeneration*, CBD) i otępienie z ciałami Lewy'ego. Pierwsze objawy chorób z grupy atypowego parkinsonizmu mogą być objawami typowymi dla PD, co utrudnia wczesne rozpoznanie. Często dopiero po 3–5 latach dołączają się charakterystyczne objawy, które pozwalają zweryfikować rozpoznanie.

Początek PSP, inaczej choroby Steele'a–Richardsona–Olzewskiego, u większości chorych jest podstępny. Zazwyczaj

objawy od początku są symetryczne, już we wczesnym okresie choroby dominują zaburzenia chodu i upadki. Występują również zaburzenia gałkoruchowe (porażenie nadjądrowe pionowych ruchów gałek ocznych, zwolniona prędkość sakkad pionowych, szybkie intruzje sakkad podczas fiksacji wzroku), zaburzenia stabilności postawy, akineza/bradykineza (postępujące zaburzenia chodu, parkinsonizm z dominującą akinezą i sztywnością, parkinsonizm z drżeniem) oraz zaburzenia poznawcze (zaburzenia językowe/mowy: afazja bez płynności mowy lub postępująca apraksja mowy; cechy zespołu czołowego/behawioralnego; zespół korowo-podstawny; zaburzenia ruchowe).

PSP to zróżnicowane spektrum, na które składają się następujące postaci: PSP-RS: PSP – zespół Richardsona (postać klasyczna, około 50% wszystkich przypadków) (1), PSP-P: PSP – parkinsonizm (postać przypominająca PD, 30%) (2), PSP-PAGF: PSP-PGF – czysta akineza z przymrożeniami chodu (5–10%) (3), PSP-CBS: PSP z zespołem korowo-podstawnym (<5%) (4), PSP-FTD: PSP – zespół czołowy (<5%) (5), PSP-PNFA: PSP – wariant językowy, postać z afazją bez zachowanej fluencji mowy (<5%) (6) oraz PSP-C: PSP – postać mózdkowa.

W diagnozie PSP pomocne jest stwierdzenie oporności na leczenie lewodopą, dyzartrii, dysfagii i fotofobii. Może występować dominujący zanik/hipometabolizm śródmózgowia w porównaniu z mostem w RM głowy lub badaniu PET z użyciem izotopu fluoru – ¹⁸F-deoksyglukozy ([¹⁸F]DG-PET) oraz postsynaptyczna prążkowiowa degeneracja w badaniu SPECT z użyciem ¹²³I-jodobenzamidu ([¹²³I]IBZM-SPECT) lub badaniu PET z użyciem ¹⁸F-desmetoksyfallyprydu ([¹⁸F]DMFP-PET).

U większości pacjentów CBD zaczyna się podstępnie. Objawy są zwykle asymetryczne i powinny utrzymywać się co najmniej 12 miesięcy u osób po 50. roku życia bez wywiadu rodzinnego i stwierdzonego podłoża genetycznego. Obraz kliniczny jest zróżnicowany, poza klasycznym obrazem CBD wyróżnia się także: FBSS (*frontal behavioural-spatial syndrome*) – czołowy behawioralny zespół przestrzenny, NAV (*non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia*) – niepłynną/agrammatyczną odmianę pierwotnie postępującej afazji oraz PSPS (*progressive supranuclear palsy syndrome*) – zespół postępującego porażenia nadjądrowego. Kliniczne rozpoznanie prawdopodobnego CBD wymaga asymetrycznej obecności dwóch z trzech wymienionych objawów: sztywność kończyn lub akineza (a), dystonia kończyn (rzadko szyjna czy blefarospazm) (b), mioklonie w zakresie kończyn (c). Ponadto wskazana jest obecność dwóch z trzech wymienionych: apraksja ustno-twarzowa lub kończyn (d), korowe zaburzenia czucia (e), zespół obcej kończyny (także symetryczny) (f).

Możliwe CBD rozpoznaje się po stwierdzeniu obecności jednego z trzech objawów: sztywność kończyn lub akineza (a), dystonia kończyn (b), mioklonie w zakresie kończyn (c) oraz jednego z trzech następujących: apraksja ustno-twarzowa lub kończyn (d), korowe zaburzenia czucia (e), zespół obcej kończyny (f).

Na FBSS składa się obecność dwóch z trzech wymienionych objawów: zaburzenia funkcji wykonawczych (a), zaburzenia osobowości i zachowania (b), zaburzenia wzrokowo-przestrzenne (c).

NAV charakteryzuje się wyraźnym wysiłkiem przy mówieniu, mową agramatyczną oraz stwierdzeniem obecności przynajmniej jednego z dwóch objawów: upośledzone rozumienie gramatyki i sensu zdań przy zachowanym dobrym rozumieniu pojedynczych słów (a), apraksja mowy (b).

Obraz kliniczny PSPS obejmuje obecność trzech z pięciu objawów: sztywność mięśni osiowych lub symetryczna sztywność, lub akineza kończyn (a), upośledzenie odruchów postawy lub upadki (b), nietrzymanie moczu (c), zaburzenia zachowania (d), upośledzone spoziewanie w pionie lub zmniejszona szybkość pionowych sakkad (e).

Neuroobrazowanie w CBD wskazuje zwykle na: asymetryczny zanik korowy, początkowo w okolicy czołowo-ciemieniowej z poszerzeniem komory bocznej, przeciwnie do strony deficytu neurologicznego; zanik części środkowej i tylnej ciała modzelowatego, konaru mózgu, skorupy; obniżenie sygnału w obrębie gałki bladej; hiperintensywny sygnał w obszarze kory czuciowej i ruchowej. MSA cechuje się występowaniem zaburzeń ze strony układu autonomicznego (objawy dyzuryczne, hipotonia ortostatyczna), którym towarzyszyć mogą elementy zespołu parkinsonowskiego (MSA-P) lub mózdkowego (MSA-C). Choroba ma charakter sporadyczny, postępujący, pojawia się po 30. roku życia. Obecny jest parkinsonizm ze słabą odpowiedzią na lewodopę lub zespół mózdkowy.

W MSA-P do typowych zmian należą: obniżenie sygnału skorupy, hiperintensywny w T2 liniowy rąbek bocznie od skorup (objaw pękniętej skorupy), zanik jądra zębatego mózdku i poszerzenie komory IV.

W MSA-C widoczne są: zanik mózdku i jego konarów środkowych, zanik rdzenia przedłużonego, jądra zębatego, środkowych konarów mózdku, mostu i dolnych jąder oliwki, wzmocnienie sygnału w obrazach T2 w moście, mózdku i jego konarach środkowych oraz poszerzenie komory IV.

Parkinsonizmy atypowe należy różnicować z PD, innymi atypowymi parkinsonizmami i parkinsonizmem wtórnym o podłożu naczyniopochodnym, toksycznym lub ekspansywnym.

Obecnie w atypowych parkinsonizmach dostępne jest tylko leczenie objawowe. W początkowym okresie choroby w przypadku objawów zespołu parkinsonowskiego warto stosować leczenie dopaminergiczne (najczęściej lewodopę do 1000 mg/dobę), co może poprawić stan ruchowy chorego. Niestety po kilku latach z reguły obserwuje się utratę skuteczności tej formy terapii, dlatego istotną rolę odgrywają działania usprawniające. Fizykoterapię, terapię mowy, terapię zajęciową i wsparcie ortopedyczne zaleca się na każdym etapie choroby. Mimo ewidentnych zaburzeń funkcji poznawczych i deficytu cholinergicznego IChE nie są skuteczne w leczeniu osłabienia poznawczego. Trzeba także pamiętać o możliwości leczenia innych współistniejących objawów. W zaburzeniach depresyjnych efektywne są m.in.

leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny, a przy objawach dystonicznych – terapia toksyną botulinową. Pierwszym wyborem w leczeniu mioklonii w CBD jest klonazepam. W leczeniu hipotonii ortostatycznej w MSA zalecane są działania nefarmakologiczne (nawadnianie, stosowanie pończoch uciskowych, wysokie ułożenie tułowia w trakcie snu, dosalanie pokarmów, krzyżowanie nóg podczas stania) oraz farmakologiczne: midodryna, fludrokortyzon, pirydostygmina (Siuda i Gorzkowska, 2021).

FARMAKOTERAPIA STOSOWANA PRZY INNYCH OBJAWACH TOWARZYSZĄCYCH OTEPIENIU

Zaburzenia psychiatryczne

W przypadku występowania zaburzeń psychiatrycznych pierwszą linią postępowania powinny być oddziaływania nefarmakologiczne. Podstawowym problemem klinicznym jest zróżnicowanie, czy obserwowane objawy psychiatryczne nie są wywołane czynnikami środowiskowymi, zaburzeniami somatycznymi, innymi zaburzeniami psychiatrycznymi lub przyjmowanymi lekami. Do skutecznej interwencji w zakresie objawów psychiatrycznych konieczne jest wykluczenie (i adekwatne leczenie) majaczenia oraz zastosowanie optymalnie dawkowanych IChE i/lub memantyny. Warunkiem włączenia leków przeciwpsychotycznych powinno być znaczne nasilenie objawów psychiatrycznych, zagrożenie dla pacjenta lub innych osób albo znaczne cierpienie chorego (dystres).

Spośród leków przeciwpsychotycznych najlepiej przebadane w otępieniu są risperidon, kwetiapina, olanzapina i aripiprazol. W psychozie w przebiegu PD można użyć klopazyny. Należy stosować najniższe, ale skuteczne dawki, konieczna jest regularna ocena efektów leczenia. U chorych z otępieniem terapia lekami przeciwpsychotycznymi nie powinna być traktowana jako długoterminowa (powyżej 12 tygodni). Klasyczne neuroleptyki, mało skuteczne i wywołujące wiele nieakceptowanych działań niepożądanych, nie są zalecane. W wybranych sytuacjach można rozważyć włączenie citalopramu lub escitalopramu. Leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach o długotrwałym działaniu w ogóle nie powinny być stosowane. Wyjątek stanowią chorzy, którzy wcześniej otrzymywali te leki w ramach leczenia schizofrenii albo choroby afektywnej dwubiegunowej (Sobów, 2021).

Zaburzenia nastroju

Leczenie zaburzeń nastroju w otępieniu powinno zostać podjęte jak najszybciej. Można równolegle stosować leki prokognitywne i przeciwdepresyjne. Dobór leku przeciwdepresyjnego zależy od obrazu psychopatologicznego depresji. W przypadku depresji z lękiem i zaburzeniami snu należy sięgać po leki o profilu sedacyjnym i nasennym, a lekami pierwszego rzutu są citalopram i sertralina. Brak reakcji

lub działania niepożądane umożliwiają stosowanie leków z innych grup. W zaburzeniach snu wskazane jest wykorzystanie trazodonu, mirtazapiny, mianseryny, niewskazane są natomiast pochodne benzodiazepin. Po rozpoczęciu leczenia najniższymi dawkami zalecana jest obserwacja tolerancji leków przez około 7–10 dni. Trzeba pamiętać, że leki przeciwpsychotyczne nie są lekami nasennymi. W depresji z lękiem, zaburzeniami snu, myślami samobójczymi można stosować je czasowo jako dodane do leków przeciwdepresyjnych. Terapia łączona niesie ze sobą ryzyko częstszych działań niepożądanych, konieczny jest więc stały kontakt z chorym i jego opiekunem (Parnowski, 2021).

Zaburzenia zachowania

W zaburzeniach zachowania u osób z otępieniem jako postępowanie pierwszego wyboru rekomendowane jest leczenie niefarmakologiczne. Dotyczy to zaburzeń zachowania, które nie stanowią zagrożenia dla chorego i/lub jego otoczenia. Właściwa ocena zachowania pacjenta i znalezienie przyczyn klinicznych lub środowiskowych wywołujących zaburzenia mogą pozwolić na wystarczająco skuteczną interwencję bez użycia leków psychotropowych. Szczególnie znaczenie mają rozpoznanie i leczenie bólu. Ponadto zalecane są odpowiednia modyfikacja środowiska chorego i trening opiekuna (rozwiązywanie problemów, informacja, edukacja), ale należy tu pamiętać o indywidualnym dostosowaniu programu zajęć do możliwości pacjenta.

Leczenie farmakologiczne, często wraz z interwencją niefarmakologiczną, zalecane jest, kiedy zaburzenia zachowania są mocno nasilone i mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia chorego i/lub jego otoczenia oraz przy współwystępowaniu objawów psychotycznych i/lub nasilonych zaburzeń nastroju i lękowych. Podstawą farmakoterapii u osób z otępieniem są dwa aksjomaty: „bezpieczeństwo przede wszystkim” i „zaczynaj od małej dawki, zwiększaj dawkę powoli”. Dawki terapeutyczne leków powinny być dobierane indywidualnie. Obserwując reakcje pacjenta, należy ostrożnie zwiększać dawkę do minimalnej skutecznej lub do momentu wystąpienia objawów ubocznych. Zaleca się dawki niższe od stosowanych u pacjentów młodszych, a także starszych bez otępienia. Po ustaleniu konkretnego celu terapii – najbardziej uciążliwych lub zagrażających zachowań – zaleca się monoteraapię. W przypadku wielu uciążliwych zachowań realnym celem farmakoterapii jest złagodzenie objawów, a nie agresywne leczenie zmierzające do ich zlikwidowania (wzrost ryzyka działań niepożądanych). IChE i memantyna, stosowane prokognitywnie w otępieniu, łagodzą nasilenie obecnych objawów neuropsychiatrycznych i zmniejszają ryzyko pojawiania się nowych. Zalecane jest podawanie odpowiednich dawek terapeutycznych. Lekiem pierwszego wyboru powinien być citalopram (10–40 mg/dobę). Można stosować również inne leki przeciwdepresyjne (drugiego wyboru): mirtazapinę (7,5–30 mg/dobę), trazodon (25–200 mg/dobę), sertralinę (50–150 mg/dobę). Leki przeciwpsychotyczne mogą być skuteczne w leczeniu objawów pobudzenia i agresji. Zalecane

są atypowe leki przeciwpsychotyczne, chociaż trzeba pamiętać, że przyjmowanie zarówno typowych, jak i atypowych leków przeciwpsychotycznych wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych.

Risperidon (0,5–2,0 mg/dobę) należy rozważyć jako lek pierwszego rzutu w silnym pobudzeniu i/lub agresji z towarzyszącą psychozą – jest tak samo skuteczny jak haloperidol, a zarazem znacznie bezpieczniejszy. Można też stosować inne atypowe neuroleptyki, takie jak kwetiapina (25–150 mg/dobę), olanzapina (2,5–10 mg/dobę), aripiprazol (5–10 mg/dobę), tiapryd (50–300 mg/dobę). Zalecany czas leczenia neuroleptykiem to mniej niż 12 tygodni. Jeżeli zaistnieje konieczność długotrwałego leczenia (ponad 3 miesiące), trzeba je dokładnie monitorować, m.in. pod kątem wpływu na funkcje poznawcze, objawów pozapiramidowych, nadmiernej sedacji, zmian w elektrokardiogramie (EKG). Co ważne, u pacjentów z DLB lub PDD leki przeciwpsychotyczne mogą pogorszyć objawy motoryczne i wywołać poważne objawy uboczne związane z nadwrażliwością. Można rozważyć zastosowanie klozapiny (25–50 mg/dobę) – konieczne jest standardowe monitorowanie obrazu białokrwinkowego. Pod uwagę można także wziąć podawanie małych dawek karbamazepiny (50–300 mg/dobę). Nie należy natomiast sięgać po pochodne kwasu walproinowego. Leki uspokajające i nasenne można wykorzystywać jedynie doraźnie. Towarzyszy im zwiększone ryzyko wielu niebezpiecznych objawów ubocznych (np. upadków). Najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa wykazują lorazepam (0,5–5 mg/dobę), zopiklon (3,75–7,5 mg/dobę), zolpidem (5–10 mg/dobę), eszopiklon (1–3 mg/dobę). Alternatywą dla typowych leków nasennych mogą być trazodon (25–150 mg/dobę), mianseryna (10–30 mg/dobę), mirtazapina (7,5–30 mg/dobę) i tiapryd (25–100 mg/dobę). Wszystkie rodzaje leczenia wymagają regularnego kontrolowania efektów (przynajmniej co 6 tygodni). Przy każdej ocenie kontrolnej szczególną uwagę należy zwracać na możliwość pojawienia się objawów pozapiramidowych i upadków. Przy braku wyraźnych i trwałych efektów trzeba przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów zaburzeń zachowania i ustabilizowaniu stanu pacjenta powinno się zmniejszyć dawkę leku, a przy braku pogorszenia – stopniowo lek odstawić (Gabryelewicz, 2021).

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Oddziaływania niefarmakologiczne mają na celu przede wszystkim utrzymanie stabilnego stanu fizycznego i psychicznego pacjentów z otępieniem oraz jak najdłuższe zachowanie przez nich niezależności w jak najliczniejszych aspektach codziennego funkcjonowania. Aby uzyskać taki efekt, warto dbać o stabilne środowisko zewnętrzne, unikać zmian otoczenia i zmian opiekunów. Konieczne jest adekwatne leczenie chorób współistniejących, mogących pogarszać przebieg otępienia. Trzeba również podejmować działania zmierzające do podtrzymania funkcji poznawczych, sprawności fizycznej i dobrego stanu emocjonalnego. Do najskuteczniejszych oddziaływań należą terapia

ruchowa, stymulacja funkcji poznawczych i trening funkcji poznawczych metodami tradycyjnymi oraz terapie neuro-modulacyjne: przezczaszkowa stymulacja magnetyczna serią impulsów (*repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS*) i przezczaszkowa stymulacja stałoprądowa (*transcranial direct current stimulation, tDCS*). Niestety większość wymienionych interwencji jest kosztowna oraz wymaga zaangażowania czasu i uwagi opiekunów (Kaźmierski, 2021). Korzyści zarówno w zakresie prewencji, jak i dalszej opieki nad pacjentem można uzyskać przez zmianę nawyków żywieniowych. Nawet umiarkowane przestrzeganie zaleceń diety śródziemnomorskiej wiąże się ze spadkiem ryzyka rozwoju AD, a wszelkie odstępstwa nie są powodem do rezygnowania z diety, lecz jej nieodłącznym elementem. Inny skuteczny sposób to zastąpienie kluczowych produktów prozapalnych produktami przeciwzapalnymi, np. spożywanie mozzarelli zamiast sera żółtego i tłustych ryb morskich zamiast mięsa czerwonego, a także wybieranie warzyw i owoców o intensywnej barwie czy spożywanie wyłącznie napojów niesłodzonych (Szczechowiak, 2021).

ORGANIZACJA OPIEKI NAD PACJENTAMI Z OTEPIENIEM

Opiekun chorego z otępieniem jest najważniejszą osobą w zespole terapeutycznym i zawsze trzeba pamiętać, że opieka nad pacjentem jest dla opiekuna bardzo obciążająca. Leczenie musi mieć charakter zintegrowany i uwzględniać problemy opiekuna, który często potrzebuje wielokierunkowego wsparcia innych członków rodziny i odpowiednich instytucji (Klich-Rączka, 2021).

Lekarz powinien współpracować z opiekunem na każdym etapie diagnostyki i terapii, żeby minimalizować wpływ otępienia na chorego i opiekuna. Proces podejmowania opieki, jej specyfika i typy stosunku opiekuńczego są istotne dla dalszego leczenia pacjenta, a oceniając opiekę nad chorym, należy wiedzieć, jaką postawę prezentuje opiekun, by ewentualnie modyfikować ją poprzez edukację. Zadaniem lekarza jest również ocena czynników oddziałujących na zdrowie psychiczne i fizyczne opiekuna oraz monitorowanie wpływu opieki na opiekuna w celu przeciwdziałania negatywnym zjawiskom (Potemkowski, 2021).

Od jakości opieki zapewnianej przez opiekuna w znacznym stopniu zależą samodzielność pacjentów w wykonywaniu podstawowych czynności związanych z dbaniem o siebie i opóźnienie konieczności ewentualnej instytucjonalizacji. Jedną z najważniejszych wskazówek jest unikanie zmian otoczenia i zmian opiekunów chorego z otępieniem (Klich-Rączka, 2021; Potemkowski, 2021).

W ogólnomedycznej opiece nad osobą z zaburzeniami neuropoznawczymi kluczową rolę odgrywa komunikacja między personelem medycznym a pacjentem i opiekunem oraz między poszczególnymi członkami personelu medycznego. Należy unikać nihilizmu diagnostyczno-terapeutycznego, a jednocześnie nie powinno się narażać pacjenta na obciążające lub trudne badania, których przewidywany wpływ

na postępowanie medyczne jest niewielki. Znajomość odrębności podejścia geriatrycznego w połączeniu ze zdrowym rozsądkiem i uwzględnieniem perspektywy pacjenta i opiekuna są podstawowymi zasadami postępowania. Mimo chorób przewlekłych i epizodów ostrego pogorszenia stanu zdrowia pacjent z otępieniem może zachować optymalną jakość życia pod warunkiem zapewnienia wystarczającego poziomu opieki i bezpieczeństwa zdrowotnego. Hospitalizacje chorych z otępieniem powinny wynikać jedynie ze wskazań życiowych (Broczek, 2021).

Niezależnie od wiedzy medycznej lekarze zajmujący się osobami z otępieniem powinni znać i rozumieć przepisy prawne dotyczące tej grupy chorych, zasady opiniowania i hospitalizacji. W razie konieczności wystąpienia z wnioskiem o ubezwłasnowolnienie lekarz może pomóc rodzinie w sformułowaniu wniosku. Należy pamiętać, iż celem ubezwłasnowolnienia jest ochrona osoby z otępieniem i udzielenie jej pomocy, w szczególności w zakresie spraw majątkowych i urzędowych (Pobocho, 2021).

PODSUMOWANIE

Wczesne ustalenie właściwego rozpoznania choroby neurozwyrodnieniowej, jeszcze przed wystąpieniem objawów otępienia, powinno stanowić priorytet w opiece nad pacjentami z tym typem schorzeń. Przedstawione rekomendacje, oparte na najnowszych kryteriach rozpoznawania otępień, sugestie dotyczące korzystania z nowoczesnych metod i technik diagnostycznych, zalecenia co do postępowania farmakologicznego i niefarmakologicznego mogą pomóc lekarzom – zarówno podstawowej, jak i specjalistycznej opieki zdrowotnej – w procesie diagnozowania i późniejszego zajmowania się chorymi.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279.
- Barcikowska M, Gabryelewicz T: Choroba Alzheimerera. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 59–78.
- Barczak A: Choroba Alzheimerera – co powinien wiedzieć lekarz POZ. *Med Dypł* 2021; 30 (6): 84–88.
- Barczak A, Gorzkowska A: Badanie neuropsychologiczne w rozpoznaniu otępienia. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 31–38.

- Barczak A, Hintze B: Skala Mini-Cog w diagnostyce przesiewowej otępień. *Aktualn Neurol* 2019; 19: 141–144.
- Barczak A, Klimkowicz-Mrowiec A: Diagnostyka przesiewowa. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 23–29.
- Barczak A, Wańska W, Sitek EJ et al.: Otępienie z ciałami Lewy’ego – jak rozpoznawać? jak leczyć? *Pol Przegl Neurol* 2015; 11: 107–116.
- Borson S, Scanlan J, Brush M et al.: The Mini-Cog: a cognitive ‘vital signs’ measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021–1027.
- Brockhuis B: Neuroobrazowanie w otępieniach. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 39–50.
- Broczek K: Ogólnomedyczna opieka nad pacjentem z otępieniem. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 195–208.
- Emre M, Aarsland D, Brown R et al.: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689–1707.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.
- Gabryelewicz T: Zaburzenia zachowania u osób z otępieniem. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 107–116.
- Gabryelewicz T, Barcikowska M: Otępienie – rozpoznawanie, kryteria diagnostyczne. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021a: 13–21.
- Gabryelewicz T, Barcikowska M: Przedotępienne fazy choroby Alzheimera. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021b: 51–58.
- Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK et al.: The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology* 2005; 65: 559–564.
- Hsieh S, McGrory S, Leslie F et al.: The Mini-Addenbrooke’s Cognitive Examination: a new assessment tool for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39: 1–11.
- Kaźmierski J: Niefarmakologiczne postępowanie w otępieniu. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 117–126.
- Klich-Rączka A: Organizacja opieki nad chorym z otępieniem. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 185–193.
- Krzyżmiński S: Test rysowania zegara. *Post Psychiatr Neurol* 1995; 4 suppl 1: 21–30.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89: 88–100.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269.
- Naroziańska E, Sitek EJ: Otępienie czołowo-skroniowe. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 167–175.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al.: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699.
- Parnowski T: Zaburzenia nastroju w otępieniu. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 95–106.
- Pobocha J: Prawne aspekty otępienia. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 209–222.
- Potemkowski A: Współpraca lekarza z opiekunem rodzinnym chorego z otępieniem. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 223–232.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al.: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456–2477.
- Siuda J, Gorzkowska A: Atypowe parkinsonizmy. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 151–165.
- Sławek J: Otępienie z ciałami Lewy’ego i w chorobie Parkinsona. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 137–149.
- Sobów T: Zaburzenia psychiatryczne w otępieniach. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 79–93.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280–292.
- Szczechowiak K: Postępowanie dietetyczne w otępieniach. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 177–184.
- Szczudlik A: Otępienie naczyniopochodne. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2021: 127–136.