

# **Zdravljenje demence včeraj, danes, jutri**

## **Dementia treatment: past, present and future**

**Aleš Kogoj <sup>1</sup>**

### **Izvleček**

Z napredkom medicine se spreminjajo pogledi na vzroke demenc, njihovo klasificiranje in zdravljenje. Zdravljenje bolnika z demenco vključuje etiološko in simptomatsko zdravljenje spoznavnih motenj in vedenjskih sprememb. Pomemben del obravnave predstavljajo tudi psihosocialni ukrepi, spodbujanje umskih aktivnosti in ohranjanje dejavnosti vsakodnevnega življenja.

### **Abstract**

Progress in medicine is changing our views on causes of dementia, its classification and treatment. Treatment of demented patients includes etiological and symptomatic treatment of cognitive deficits and behavioural disturbances. Psychosocial interventions, stimulation of intellectual activities and preservation of activities of daily living are also an important part of treatment.

## **UVOD**

Demenca je s težavami, ki jih prinaša, poznana že približno 2000 let. To je bolezenski sindrom, ki je bistveno pogostejši v starosti kot v zgodnejših življenjskih obdobjih. Z daljšanjem življenjske dobe je torej postal izrazit človeški, socialni in medicinski problem sodobnih razvitih družb. Medicina napreduje in pogledi na vzroke demence, njeno klasificiranje in diagnostične kriterije se spreminjajo, s tem pa tudi pristopi k zdravljenju. Spoznali smo, da je sindrom demence posledica več kot sto različnih bolezni, od katerih jih nekaj povsem uspešno zdravimo, pri vseh drugih oblikah pa lahko ublažimo posledice demence.

Sredstva, ki so jih v preteklosti uporabljali pri večinoma različnih, slabo opredeljenih starostnih spremembah osrednjega živčevja, so se opirala na hipotezo, po kateri naj bi bil upad umskih sposobnosti v starosti posledica ateroskleroze možganskega žilja in motenj možganskega pretoka. Iz tega

---

<sup>1</sup> As. mag. Aleš Kogoj, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

je sledilo, da bi lahko različna vazodilatatorna sredstva ublažila posledice cerebrovaskularne insuficience. V te namene so preizkušali ogljikov dioksid, nikotinsko kislino, vitamin E, piritinol, meklofenat, vazodilatatorje, kot so papaverin, vinkamin in mnoga druga sredstva (1). Pri težavah, ki bi jih danes uvrstili med blažje oblike upada spoznavnih sposobnosti, med demence in verjetno tudi med benigne spominske motnje, so uporabljali predvsem pentoksifilin (Pentilin, Dartelin, Trental) in tudi cinarizin (Cinarizin, Stugeron forte).

Kot cerebralne vazodilatatorje so sprva uporabljali tudi alkaloide ergota (dihidroergotoksin - Redergin, Redicor), ki so poznani že približno 40 let. S spremembo pogleda na etiologijo demenc so jih kasneje raje opredelili kot sredstva, ki pospešijo metabolizem nevronov. Poleg tega so bili v uporabi tudi nootropiki, med katerimi je najbolj znan piracetam (Oikamid), ki pa ni več registriran. V bližnji preteklosti so za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni pri nas najpogosteje uporabljali alkaloide ergota in piracetam (2). Z uveljavljanjem novih hipotez o nastanku senilne demence so tudi zdravila, ki lahko pospešijo metabolizem izgubila, svojo veljavo.

Z uveljavitvijo holinergične hipoteze pri Alzheimerjevi demenci (in nekdanj samostojne diagnostične kategorije senilne demence) so raziskovalci svoja prizadevanja usmerili na povsem novo področje. Po uspešni uporabi prekursorja L-dopa pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je sledil poskus uporabe prekursorjev acetilholina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo. Uporaba holina in njegovega prekursorja lecitina žal ni bila uspešna (3,4). Boljše učinke so dosegli z uporabo inhibitorja acilholinesteraze fizostigmina, ki pa ima preveč perifernih stranskih učinkov, kratek čas delovanje, ozko terapevtsko okno, ob tem pa omogoči le rahlo izboljšanje klinične slike pri majhnem številu bolnikov (5). V nekaterih državah je bil registriran tudi tetrahidroaminoakridin, ki pa je pri petini bolnikov povzročil okvaro jeter (6).

S tem razvoj seveda še ni končan. Za razlago nastanka Alzheimerjeve bolezni sta trenutno zanimivi še hipoteza amiloidne kaskade in hipoteza o ekscitotoksičnosti. Prihodnost nam bo verjetno ponudila še nove poglede na nastanek Alzheimerjeve bolezni in drugih vrst demenc.

## **DVA PROBLEMA**

### **Diagnoza**

Osnovni pogoj za dobro zdravljenje je pravilno diagnosticiranje. Pri obravnavi bolnika z upadom umskih sposobnosti moramo misliti na pravilno in pravočasno diagnosticiranje sindroma demence (dementnost),

ki mu sledi diagnosticiranje osnovnega bolezenskega vzroka (vrsta demence).

Demenco običajno odkrijemo prepozno, predvsem zato, ker so začetni znaki pogosto neznačilni oziroma težko opazni. Pogosto žal še vedno velja, da naj bi bile težave s spominom sprejemljiv, samoumeven del staranja. Bolniki oziroma njihovi svojci najpogosteje iščejo pomoč šele potem, ko se pojavijo neobvladljive vedenjske težave. Zaradi zelo raznolikih kliničnih slik demence in pogostih spremljajočih duševnih in telesnih boleznih v starosti lahko pri bolniku z demenco hitro spregledamo začetne spremembe ali pa določene težave zmotno pripišemo demenci. Pogoji za pravilno postavljeno diagnozo je tudi testiranje spoznavnih sposobnosti.

Naš cilj mora biti čimprejšnje odkrivanje demence. Pri tem se ne smemo zadovoljiti le s pasivnim pristopom, temveč moramo pri bolj ogroženi populaciji aktivno iskati začetne bolezenske spremembe, ker jih bolniki ali svojci ne poznajo. Z boleznijo moramo seznanjati tudi laike, da bodo prepoznali bolezenske spremembe in pravočasno poiskali različne oblike pomoči. Le tako lahko upamo, da bomo lahko izkoristili vse terapevtske možnosti, tako farmakološke kot nefarmakološke, in pripravili svojce na posledice bolezni, preden bodo v stiski povsem obupali. Morda lahko zgodnji pričetek zdravljenja ugodneje vpliva na nadaljnji potek bolezni.

Odločilno za uspešno zdravljenje je tudi pravilno diagnosticiranje osnovnega bolezenskega vzroka (vrsta demence). Že sedaj lahko pri približno desetini bolnikov preprečimo napredovanje demence in dosežemo ob pravočasno začetem zdravljenju celo pomembno izboljšanje.

## **Zdravljenje**

Tudi v vsakodnevno prakso počasi prodira spoznanje, da bolnik z demenco ni vedno obsojen na počasen vendar zanesljiv propad brez možnosti pomoči.

Pri obravnavi bolnika z demenco ali blago motnjo spoznavnih sposobnosti moramo najprej izključiti bolezni, za katere že poznamo uspešna zdravila (hipotiroza, hipovitaminoza B12 in druge). Ker lahko pri teh demencah s pravočasnim zdravljenjem dosežemo izboljšanje spoznavnih sposobnosti, jih imenujemo tudi reverzibilne demence. Seveda moramo upoštevati, da k sindromu demence večkrat istočasno prispeva več bolezenskih sprememb (npr. senilne lehe, manjši insult, blaga anemija in aritmija), zaradi katerih je upad spoznavnih sposobnosti izrazitejši, kot bi bil ob posamezni motnji. Z ustreznim zdravljenjem nekaterih telesnih bolezni lahko vsaj delno izboljšamo spoznavne sposobnosti pri napredujoči demenci.

Bolezni, ki povzročijo demenco, ne prizadenejo zgolj acetilholinergičnega neurotransmiterskega sistema. Spremembe na drugih neurotransmiterskih sistemih povezujemo z razvojem depresije (serotoninski in noradrenergični) in psihoze (dopaminski) in nanje lahko uspešno vplivamo z že znanimi zdravili (antidepresivi, antipsihotiki, benzodiazepini). Ob širokem izboru dostopnih zdravil bomo seveda uporabljali tista, ki kar najmanj neugodno vplivajo na že tako oslabele spoznavne sposobnosti. Izogibamo se zdravilom z izrazitejšimi antiholinergičnimi stranskimi učinki (nekateri antipsihotiki in antidepresivi) in benzodiazepinom, ki oslabijo spominske sposobnosti.

Zdravila, ki so namenjena zdravljenju demence in so ta trenutek najbolj v razmahu, sodijo v skupino proholinergičnih sredstev (inhibitorji acetilholinesteraze, nikotinski in muskarinski agonisti). Proholinergična sredstva pa, podobno kot agonisti dopaminskega sistema pri Parkinsonovi bolezni, le umirijo težave, ne morejo pa zaustaviti poteka bolezni. Kljub temu bolniki in svojci pridobijo nekaj dragocenega časa, v katerem se lahko pripravijo na kasnejše posledice bolezni.

Ker simptomatsko zdravljenje ne zaustavi poteka demence, potrebujemo tudi zdravila, ki bodo učinkovito zavrla napredovanje osnovnih bolezenskih sprememb. Ker postavimo diagnozo največkrat tedaj, ko so bolezenske težave že napredovale do določene mere, bodo tudi učinkovita nevroprotektivna sredstva težko odpravila vse bolezenske težave. Poleg zgodnjega diagnosticiranja demence bomo zato verjetno tudi v prihodnje pogosto potrebovali dodatna simptomatska zdravila.

V prihodnosti lahko torej upravičeno pričakujemo zdravljenje s kombinacijo zdravil, ki bodo upočasnila napredovanje bolezni (nevroprotektivna sredstva), zdravil ki bodo uspešno lajšala spominske motnje in motnje ostalih spoznavnih sposobnosti (verjetno eno izmed proholinergičnih sredstev) ter zdravil, ki bodo lajšala vedenjske spremembe pri demenci. (1, 7)

Tabela 1: Prevladujoče neurotransmitterske spremembe (5, 8, 9, 10)

	neurotransmitterski sistem
Alzheimerjeva bolezen	prevladuje upad holinergičnega sistema, prizadet še zlasti serotoninski sistem in v manjši meri tudi drugi
Bolezen difuznih Lewyjevih telesc	poleg izrazitega upad holinergičnega sistema tudi upad dopaminskega sistema
Pickova bolezen	ni selektivne prizadetosti neurotransmitterskega sistema
Vaskularna demenca	ni selektivne prizadetosti neurotransmitterskega sistema

Ali lahko s sedanjimi možnostmi zdravljenja izboljšamo kvaliteto življenja? Kvaliteta življenja bolnika, pri katerem bomo odkrili bolezen, ki jo lahko zdravimo, se bo nedvomno izboljšala. Uspeh bo toliko boljši, kolikor prej bomo odkrili bolezen in pričeli z zdravljenjem, saj povzročijo bolezenske spremembe po določenem času nepopravljivo škodo. Ker je izboljšanje klinične slike lahko zelo očitno, se bo izboljšala tudi kvaliteta življenja svojcev.

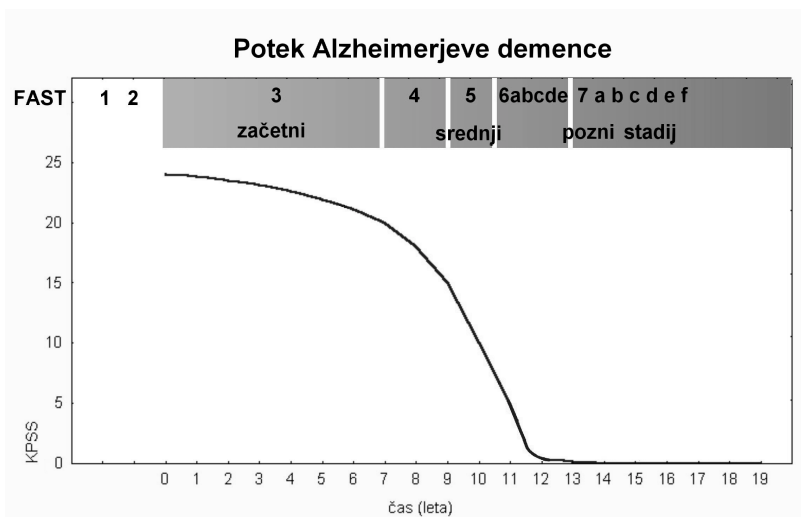
Če bomo pri bolnikih v srednjem stadiju demence dosegli izboljšanje spoznavnih sposobnosti, bodo ti lahko pokazali več spontanosti in samostojnosti, seveda na njim mogoč način, ki je ostalim zdravim pogosto težko razumljiv. Zelo verjetno je, da bodo bolniki ob izboljšanih sposobnostih pokazali več samostojnosti pri dnevnih aktivnostih - pri tem pa bodo delali tudi napake. Ne preprečimo jim aktivnosti, temveč jo poskusimo ustrezno usmeriti. Na to, da lahko izboljšanje sposobnosti izkoristimo v terapevtske namene, moramo biti pripravljeni. Bolnik, ki ne prepozna več svojega doma, niti ne ve več, kje so posamezni prostori, si bo ob ustreznem stalnem spodbujanju in učenju morda lahko ponovno zapomnil, kje so sanitarije in ne bo ponečedel, medtem ko jih bo ves razburjen iskal. Razumljivo je, da se bo bolnik, ki bo prepuščen sam sebi, ravno zaradi okrnjenih sposobnosti težje naučil enakih stvari.

Bolnik, ki se lahko samostojno giblje, povzroča svojcem precejšnje probleme, če ga morajo zaradi kroničnega nemira stalno nadzirati. Čeprav je vsakomur jasno, da je tako zdrav človek kot bolnik bolj zadovoljen,

kadar se lahko samostojno giblje, pa pomeni za negovalce nemirnih bolnikov z demenco pravo olajšanje, ko bolnik obsedi ali obleži. Zgodi se, da se želja terapevtov, da bi čim dlje ohranili samostojne aktivnosti bolnikov z demenco, ne ujemajo z željami bližnjih (oziroma negovalnega osebja sploh) po umiritvi bolnika.

Vsakomur je jasno, da je po operativni oskrbi zloma stegenice ali po preboleni srčni kapi potrebna rehabilitacija. Spoznanje, da je potrebna in mogoča rehabilitacija po poškodbi glave ali po možganski kapi, je prodrlo počasneje in še to sprva le v smislu rehabilitacije motoričnih funkcij. Rehabilitacija sicer ne zaustavi napredovanja demence, vendar pa omogoči bolniku, da čim bolj izrabi ohranjene sposobnosti.

Demenca ne prizadene usodno le bolnikov, saj zaradi osebnostnih in vedenjskih sprememb ter večje odvisnosti vpliva tudi na odnos bližnjih do bolnika. V proces zdravljenja morajo biti nujno vključeni vsi prizadeti - neprestana skrb za bolnika je namreč zelo naporna. Bližnji so pri tem pogosto zelo izčrpani in zato bolniku ne morejo nuditi toliko pomoči, kolikor bi je lahko v drugih okoliščinah ali pri drugih boleznih. Iz strahu, da bodo pri skrbi za bolnika še naprej prepuščeni sebi, so tudi bolj nestrpni, tako do bolnika kot do zdravstvenih delavcev.



*Slika 1. Potek Alzheimerjeve bolezni pri telesno zdravih - prirejeno po Reisbergu. Od postavitve diagnoze do smrti običajno mine 8-9 let. (KPS - Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti, FAST - Functional staging of dementia) (11)*

Pristop k zdravljenju sindroma demence lahko strnemo na več ravneh (1, 7, 12, 13):

- **farmakološka raven:**
  - nevroprotektivno delovanje  
(zdravljenje osnovne bolezni pri "reverzibilnih" demencah, antiagregacijska in antikoagulantna zdravila, potencialno tudi protivnetne učinkovine, estrogeni, nimodipin, selegilin);
  - simptomatska raven:
    - spoznavne sposobnosti - proholinergična sredstva:
      - inhibitorji acetilholinesteraze,
      - holinergični, muskarinski, nikotinski agonisti.
      - presinaptični holinergični antagonisti;
    - vedenjske in psihične (nekognitivne) spremembe:
      - antipsihotiki,
      - antidepresivi,
      - anksiolitiki;
  - **nefarmakološka raven:**
    - spodbujanje umskih sposobnosti (učenje),
    - psihosocialni ukrepi za bolnike,
    - psihosocialni ukrepi za svojce.

## **KAJ OBETA PRIHODNOST ?**

Največjo oviro pri zdravljenju bolnikov z demenco predstavlja terapevtski nihilizem, za katerega upamo, da ga bo v prihodnje manj. Po drugi strani pa tudi pretirano navdušenje nad zdravili lahko hitro pripeljejo do razočaranja, če ne upoštevamo dejstva, da bolniki z demenco in njihovi bližnji potrebujejo različne oblike pomoči.

Učinkovita zdravila nedvomno predstavljajo dobro podlago za celostno obravnavo bolnika. Pri tem pa moramo upoštevati :

- Variabilnost klinične slike in poteka demence je lahko zelo velika (npr. Alzheimerjeve, ki traja 3-20 let in pri kateri se simptomi lahko prekrivajo z drugimi degenerativnimi demencami), kar predstavlja težave pri pravilnem zgodnjem diagnosticiranju. Za učinkovito obvladovanje demence bo zato potreben razvoj zanesljivejših diagnostičnih metod za marsikatero izmed bolezni, ki povzročijo demenco.

- Sindrom demence je posledica več kot sto različnih bolezni. S spoznavanjem osnovnih bolezenskih procesov pri različnih oblikah demence bodo možnosti zdravljenja v prihodnje številnejše in bolj specifične.
- Tudi pri posamezni obliki demence je možnih več različnih poti, ki pripeljejo do enakih končnih patoloških sprememb. To morda velja tudi za Alzheimerjevo bolezen, zato ni mogoče izključiti možnosti, da so za zdravljenje ene bolezni lahko učinkovita različna zdravila.
- Boljše poznavanje demenc bo verjetno prineslo tudi nova indikacijska področja (proholinergična sredstva bodo verjetno našla svoje mesto tudi pri zdravljenju demence z Lewyjevim telesci).

Nova sredstva, ki bi jih lahko uporabili pri zdravljenju demenc bodo morda: (1, 2)

- sredstva, ki vežejo proste radikale in druga nevroprotektivna sredstva, ki na različne načine varujejo nevrone,
- rastni faktorji,
- benzodiazepinom inverzni agonisti,
- serotonergično delujoča sredstva za umirjanje impulzivnosti in agresivnosti,
- boljša proholinergična sredstva.

Za Alzheimerjevo bolezen pa bodo morda specifična:

- sredstva, ki bodo z delovanjem na DNA zavirala nastajanje amiloida,
- sredstva, ki bi zmanjšala količino netopnega amiloidnega proteina beta ( $\beta$ AP) in omogočala nastajanje topnega proteina beta,
- sredstva, ki bi preko interakcije beta amiloida z ApoE  $\epsilon$ 4 preprečevala nastajanje senilnih leh,
- sredstva, ki bi vplivala na biološko aktivnost beta amiloidnih plakov (ekcitoprotektivna sredstva, antagonisti kalcija, protivnetna zdravila),
- sredstva, ki bi preprečila citoskeletne spremembe in propadanje nevitov (inhibitorji tau kinaze).

Če izhajamo iz stališča, da je za bolnika z demenco najbolj primerno okolje dom, v katerem je preživel večino življenja, lahko ugotovimo, da bo v Sloveniji potrebno razvijati:

- širšo mrežo skupnostnih služb za pomoč na domu,



- izobraževanje svojcev za učinkovitejšo pomoč in nego bolnika na domu,
- skupine za samopomoč svojcev in bolnikov z demenco,
- potrebovali pa bi tudi več oddelkov v zavodih, kjer bi lahko ustrezno poskrbeli za tiste bolnike z demenco, ki nimajo svojcev ali bližnjih.

#### **LITERATURA:**

1. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and clinical applications. Cambridge: Cambridge University Press, 1996: 289-351.
2. Darovec J. Duševne motnje v starosti: prispevek k medikamentoznemu zdravljenju senilne demence - Alzheimerjeve bolezni. Med Razgl 1989; 28: suppl 2: 19-27.
3. Albert MA. Treating memory disorders in the elderly. Drug Ther 1983; 10: 257-265.
4. Jenike MA, Albert MS, Heller H, et al. Combination lecithin and Hydergin in the treatment of Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry 1986; 47: 249-251.
5. Whalley LJ. Drug treatments of dementia. British Journal of Psychiatry 1989; 155: 595-611.
6. Marx JL. FDA queries Alzheimer's trial results. Science 1988; 240: 969.
7. Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: The cholinergic hypothesis revisited. Neurology 1996; 47: 876-883
8. Langlais PJ, Thal L, Hansen L, Galasko D, Alford M, Masliah E. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. Neurology 1993; 43: 1927-34.
9. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, Levy R, Lantos P, Eagger S, Mrinalini H, Dean A, Griffiths M, McKeith IG, Perry RH. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. Neuroreport 1994; 5: 747-9.
10. Cummings JL, Benson DF. Dementia. A clinical approach. Boston: Butterworths, 1983: 35-72.
11. Reisberg B, Ferris SH, Anand R, deLeon MJ, Schneck MK, Buttinger C, Bornstein J. Functional staging of dementia of the Alzheimer's type. Annals of the New York Academy of Sciences 1984; 435: 481-3.
12. Müller HJ. Dementia treatment: A German perspective on psychosocial aspects and therapeutic approaches. International Psychogeriatrics 1995; 7 (3): 459-470.

13. Schneider L, Tariot P. Treatment of dementia. In: Salzman C. Clinical geriatric psychopharmacology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 510-542.