

Alzheimerio ligos apvalusis stalas

2004 m. sausio 29 d. Vilniuje įvyko Alzheimerio ligos (AL) diagnostikos ir gydymo aktualijoms skirtas renginys, kuriame dalyvavo VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centro ir Alzheimerio centru gydytojai neurologai bei psichiatrai.

Kodėl nepakankamai diagnozuojama Alzheimerio liga Lietuvoje? Kas turėtų įtarti demenciją? Kaip pasikeitė situacija pastaraisiais metais ir kiek galėtų būti sergančiųjų Alzheimerio liga Lietuvoje? Kokie yra AL ir kraujagyslinės demencijos (KD) patologiniai pokyčiai? Kokia cholinerginio deficito reikšmė sergant KD? Kokios gydymo perspektyvos sergant AL ir KD? Šiomis svarbiomis ir aktualiomis temomis renginyje buvo išklausti pranešimai, vyko dalyvių diskusijos.

Kodėl Alzheimerio liga Lietuvoje diagnozuojama nepakankamai? Įžanginį žodį tarė doc. Valmantas Budrys, trumpai apžvelgęs Alzheimerio ligos diagnostikos situaciją Lietuvoje ir pasaulyje. Šiuo klausimu pasisakė gydytojos psichiatrės Aušra Deksnytė, Laisvė Dembinskienė. Prieš keletą metų Lietuvoje Alzheimerio ligos diagnozė buvo gana reta. Žinoma, kad Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės demencijos santykis skirtingose šalyse yra nevienodas. Daugelyje šalių AL sudaro 60–70% diagnozuojamų demencijų. Tačiau kai kuriose besivystančiose šalyse vyrauja KD, kita vertus, tokioje išsivysčiusioje šalyje kaip Japonija, taip pat daugiau nustatoma KD atvejų. Lietuva priklauso tų šalių grupei, kuriose Alzheimerio liga tarp demencijų yra pirmoji pagal dažnį. Tačiau pacientai dažnai atvyksta esant vidutinei ar jau sunkiai demencijos stadijai. Pagrindinės to priežastys yra nepakankamas rūpinimasis savimi ir savo artimaisiais, laiku neįtariama demencija ar netiksliai nustatoma diagnozė pirminiame sveikatos priežiūros centre. Pastaraisiais mėnesiais diagnozės patikslinimui ir gydymo korekcijai dažnai atvyksta pacientai, iki tol naudoję *Akatinol-Memantine*. Dažnai pacientai dėl socialinių problemų, kai jiems per brangu atlikti reikiamus tyrimus ar sumokėti už medikamentus, nesikreipia į gydytoją. Kartais ligoniai delsia pradėti gydytis, nes patys gydytojai nesuteikia reikiamos informacijos apie medikamentinio gydymo efektyvumą.

Kaip pasikeitė situacija Lietuvoje pastaraisiais metais? Šiuo klausimu skaitė pranešimą gyd. Rasa

Kizlaitienė, po to į diskusijas įsitraukė ir kiti apvaliojo stalo dalyviai. Manoma, kad AL Lietuvoje yra diagnozuota apie 1 tūkstančiui ligonių, tačiau donepeziliu (*Aricept*) yra gydoma tik apie 500 pacientų. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centro duomenimis, 2001–2003 metais stebimas žymus pacientų, kuriems buvo diagnozuota demencija, skaičiaus padidėjimas. Jei 2001 metais buvo gydytas 131 demencija sergantis ligonis, tai 2002 ir 2003 metais – 175 ir 193 ligoniai atitinkamai. Ambulatoriškai pacientai lankėsi vidutiniškai 2,6–3,4 karto per metus. Tai rodo, jog jie buvo stebimi parenkant gydymą ir koreguojant efektyvią medikamento dozę. Tarp demencijų vyravo Alzheimerio liga (G30, G30.1, F00.1), kuri 2002 ir 2003 metais sudarė 71% demencijų. Kraujagyslinė demencija 2003 metais sudarė 21% visų demencijų. Šie rodikliai neprieštarauja dar 1994 metais R. Katzman ir C. Kawas paskelbtiems demencijų paplitimo duomenims. Tarp demencija sergančių ligonių vyravo moterys ir vyresni nei 65 metų amžiaus pacientai. Analizuojant duomenis galima būtų teigti, kad į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centrą maždaug apie $\frac{3}{4}$ ligonių, kuriems buvo nustatyta demencijos diagnozė, atvyksta iš Vilniaus apskrities.

Lietuvoje yra patvirtinti gydymo acetilcholinesterazės inhibitoriais kriterijai, tačiau dažnai kyla sunkumų, kai gydytojui tenka spręsti šių preparatų nutraukimo indikacijas progresuojant demencijai. Visų šalių mokslininkai sutinka, kad didžiausi ligos gydymo kaštai yra ligonių, gydomų ilgalaikės slaugos namuose. Paminėtina, kad, Skandinavijos šalių duomenimis, demencija yra nustatoma nuo 74% iki 80% šių senatvės namų gyventojų.

Kokie patomorfologiniai AL ir KD bruožai? Pranešimą padarė med. dr. Dalius Jatužis.

Pastaraisiais metais vis daugiau kalbama apie bendrus Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės demencijos patomorfologinius bruožus ir būdingą cholinerginį deficitą, konstatuojamą tiek AL, tiek KD atveju. Žinoma, kad AL būdingi daugelis patomorfologinių pakitimų, tokių kaip: neurofibriliniai tinkleliai, kurie susidaro kaupiantis filamentams citoplazmoje, yra sudaryti iš fosforilinto *tau* proteino ir anksčiausiai atsiranda hipokampe, o vėliau ir žievėje, neuritinės plokštelės su amiloido depozitais, Hirano kūneliai, neuronų nykimas. Būdingi ir biocheminiai pokyčiai, tokie

kaip acetilcholino sumažėjimas. Neurovizualinių tyrimų metu stebima galvos smegenų atrofija (KT, MRT), sumažėjęs metabolinis aktyvumas (PET), hipoperfuzija (SPECT). Galvos smegenų vagos išplatėja, žievė atrofuojasi, padidėja skilveliai. Nukenčia mezialinė temporalinė skiltis (ypač *hippocampus* ir *amygdaloideus*). Kadangi santykinai išlieka motorinės ir sensorinės zonos, todėl AL metu ilgai nėra židininio neurologinio deficito.

Kraujagyslinė demencija vystosi dėl persirgtų insultų. Patologiškai gali būti nustatomi keli stambųjų kraujagyslių teritorijų infarktai, daugybiniams lakūniniams infarktais smegenų pamato mazguose ir baltojoje medžiagoje, vienas strateginės lokalizacijos smegenų infarktas, intrakranijinė kraujosruva. Pažeidimai gali būti išplitę difuziškai arba gali būti nustatomi daugiažidininiai baltosios smegenų medžiagos pažeidimai, tokie kaip periventrikulinė leukoencefalopatija, s. leukoaraiozė.

Daugybiniams žieviniams infarktais dažniausiai esti dėl embolizacijos. Tuomet vyrauja smegenų žievės pakenkimo simptomai (afazija, amnezija, apraksija, agnozija), pakopomis atsirandantis išsibarstęs motorikos ir pažintinių funkcijų sutrikimo simptomai.

Lakūniniai infarktai gali vystytis užsikimšus plonai, be kolateralų, arterijai, sergant arterine hipertenzija, cukriniu diabetu. Tuomet išsivysto pažeidimai požievėje, pamato nerviniuose mazguose, tilte. Lakūninės demencijos simptomai Marie buvo aprašyti 1901 metais: hemiparezė, „mažų žingsnių“ eisena (*marche a petits pas*), dizartrija, disfagija, pažintiniai sutrikimai.

Demencija gali vystytis ir esant vienam strateginės lokalizacijos infarktui *gyrus angularis* srityje, priekinėje ar paramedialinėje *thalamus* srityje, hipokampe, *nucleus caudatus*, *globus pallidus* srityse, bazalinėse kaktinių skilčių dalyse. Demencijos vystymuisi tuomet būdinga staiga atsiradusi afazija, agnozija, anterogradinė amnezija, frontalinės skilties sindromas. Diferencijuojant AL ir KD padeda funkciniai vizualiniai tyrimai (PET, SPECT), kuriais galima konstatuoti anksčiau išsivysčiusią hipoperfuziją temporoparietalinėse srityse (AL metu) ir hipoperfuziją išeminių židinių vietose (KD metu).

Kokia cholinerginio deficito reikšmė kraujagyslinės demencijos išsivystymui ir kokios naujos gydymo perspektyvos? Pranešimą padarė med. dr. Rūta Mameniškienė.

Sergant AL konstatuojamas ryškiausias acetilcholino (ACh) biocheminis deficitas, kurio sumažėjimas koreliuoja su atminties sutrikimo išreikštumu ir gali sukelti elgesio sutrikimus, tokius kaip psichozes ir sujaudinimą, apatiją ir indiferentiškumą, disinhibiciją, aberantinį motorinį elgesį.

Cholinerginė AL hipotezė sudarė prielaidas atrasti šiuo metu efektyviausią AL gydymą acetilcholinesterazės (AChE) inhibitoriais.

Šiuo metu yra pakankamai duomenų, įrodančių, jog ACh apykaita sutrinka sergant kraujagysline ir mišria demencija. ACh deficitas turi reikšmės vaskulinių kognityvinių sutrikimų patofiziologijai. Atliktų studijų *postmortem* tyrimai rodo, jog sergant KD sumažėja cholino acetiltrans-

ferazės žievėje, hipokampe ir *striatum*. Klinikiniais tyrimais nustatyta, jog sergančių KD (Binswanger'io liga arba lakūninė demencija) likvoro yra gerokai mažesnė ACh koncentracija, lyginant su kontroliniais asmenimis, o pats demencijos sunkumas patikimai koreliuoja su ACh koncentracijos sumažėjimu (Tohgi H, 1996). Kadangi cholinerginis deficitas ryškėja (atitinkamai: kraujagyslinė demencija < mišri demencija < Alzheimerio liga su cerebrovaskuline liga < Alzheimerio liga), todėl cholinesterazės inhibitorių panaudojimo indikacijos pastaruoju metu labai plečiasi. Atsižvelgiant į tai, kad daliai pacientų su vaskulinės demencijos diagnoze konstatuojama mišri demencija (15–20% visų demencijų), galima teigti, kad Aricept vartojimas yra efektyvus sergant abiejomis ligomis.

Taigi pastaruoju metu išaiškinama vis daugiau bendrų Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės demencijos rizikos veiksnių, tarpusavio sąveikos mechanizmų, o patomorfoliginiais tyrimais patvirtinama daug mišrių demencijų.

Pastaraisiais metais cholinerginei transmisijai gerinti siūlomi 2 būdai: ACh degradacijos slopinimas, blokuojant acetilcholinesterazę, ir nikotininių cholinerginių receptorių stimuliacija.

Skiriant cholinesterazės inhibitorius ligoniams su AL arba KD, SPECT metodu nustatytas reikšmingas smegenų perfuzijos padidėjimas. Sergant AL perfuzija labiau padidėjo temporalinėse skiltyse, o KD – frontalinėse. Ryškesnė dinamika stebėta KD grupėje. Šie rezultatai patvirtina cholinerginę regioninės smegenų perfuzijos reguliaciją.

Ar gali neurologas ar psichiatras nustatyti klinikinę diagnozę, komentuodamas ar paneigdamas radiologų atliktų vizualinių tyrimų (KT, MRT) išvadas?

Kiekvienas gydytojas turi ir privalo interpretuoti radiologinių tyrimų išvadas, teisingai diagnozuoti ligą ir laiku skirti gydymą. Radiologinių tyrimų duomenis visuomet reikia derinti su ligonio anamneze ir klinika. Patys neurologai ir psichiatrai turėtų teisingai interpretuoti anksčiau pacientui nustatytas diagnozes, ypač jei keičiasi ligos eiga ar atsiranda papildomų etiopatogenetinių faktorių.

Jei ligoniui nustatoma mišri demencija, turėtų būti koduojami abiejų ligų šifrai (AL ir KD).

Pacientui su kraujagysline demencija, kaip ir sergančiam AL, būtina kas metai atlikti MMSE testą. Nustatyta, kad negydomo Alzheimerio liga sergančio paciento būklė kas metai pablogėja per 2–4 balus pagal MMSE skalę, o negydomo kraujagysline demencija sergančio paciento būklė per pusę metų pagal MMSE skalę visai nepablogėja.

Išvados ir rekomendacijos:

1. Bendrosios praktikos gydytojams būtina įtarti demenciją ir nukreipti ligonį neurologo arba psichiatro konsultacijai.

2. Neurologams ir psichiatrams svarbu diferencijuoti demencijų tipus:

- 1) kraujagyslinė demencija diagnozuotina, kai yra atitinkami kraujagyslinės demencijos diagnostikos kriterijai;

- 2) diagnozavus kraujagyslinę demenciją, būtina vertinti kognityvinių funkcijų dinamiką, atliekant protinės būklės mini tyrimą (MMSE), kaip tai atliekama diagnozavus Alzheimerio ligą;
- 3) jei nustačius kraujagyslinę demenciją kognityvinės funkcijos ryškiai blogėja, reikia pakartotinai diferencijuoti galimą Alzheimerio ligą.

3. Radiologams rekomenduojama aprašyti neurovizualinius tyrimus, tačiau neformuluoti klinikinės diagnozės.

4. Alzheimerio centrų gydytojams (neurologams ir psichiatrams) rekomenduojama:

- 1) kompleksiskai vertinti visų tyrimų duomenis, interpretuoti radiologinių tyrimų išvadas, diferencijuoti demencijas, laiku diagnozuoti Alzheimerio ligą ir paskirti atitinkamą gydymą;

- 2) keičiantis ligos (demencijos) eigai, peržiūrėti ir patikslinti diagnozę;
- 3) mišrios demencijos atveju mediciniuose dokumentuose nurodyti abiejų demencijų (Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės demencijos) kodus;
- 4) bendrauti ir, esant neaiškumų, konsultuotis tarpusavyje.

Apibendrinant galima teigti, kad pagrindiniai šiandienos demencijų diagnostikos principai yra išmanymas, pasitikėjimas savimi ir kolegų bendradarbiavimas.

Parengė gyd. R. Kizlaitienė

VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras