

Psichikos sutrikimų simptomai, sergant Alzheimerio liga

J. Vegytė*

R. Podėnė**

E. Dlungauskas***

A. Vaitkevičius****

**Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika*

***Psychiatrisches Zentrum Herisau, Šveicarijos Konfederacija*

****Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Neurologijos centras, Psichiatrijos skyrius*

*****Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Neurologijos centras, Nervų ligų skyrius*

Santrauka. Alzheimerio liga – viena iš dažniausių neurodegeneracinių ligų tarp vyresnių žmonių, pasireiškianti pažintinių (kognityvinių) funkcijų blogėjimu, sutrikusia kasdiene veikla ir progresuojančia galvos smegenų žievės neuronų degeneracija. Net iki 90 % Alzheimerio liga sergančių pacientų skirtingose ligos stadijose išsivysto psichikos ir elgesio sutrikimų simptomai. Kai kuriais atvejais minėti simptomai pasireiškia anksčiau už kognityvinius. Psichikos ir elgesio sutrikimų simptomai blogina pacientų apsitarnavimo funkciją, savarankiškumą, gyvenimo kokybę, gebėjimą socializuotis, todėl svarbu juos tinkamai diagnozuoti ir gydyti. Diagnozuojant Alzheimerio ligą, būtina įvertinti ne tik kognityvines funkcijas, bet ir psichikos bei elgesio sutrikimų simptomus, diferencijuoti juos su pirminėmis psichiatrinėmis patologijomis, įvertinti ir kaip Alzheimerio ligos rizikos veiksnius. Nepaisant daugybės atliktų tyrimų, psichikos ir elgesio sutrikimų simptomų patogenezė nėra tiksliai išaiškinta, tad skiriamas gydymas ne visada yra veiksmingas. Psichikos ir elgesio sutrikimų simptomus rekomenduojama koreguoti pasitelkiant kombinuotą strategiją, taikant farmakologines priemones – literatūroje aprašytus efektyvius medikamentinio gydymo metodus, derinant juos su nefarmakologinėmis priemonėmis.

Raktažodžiai: psichikos sutrikimų simptomai, Alzheimerio liga.

ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL) – viena iš dažniausių neurodegeneracinių ligų tarp vyresnių žmonių, pasireiškianti pažintinių

(kognityvinių) funkcijų blogėjimu, sutrikusia kasdiene veikla ir progresuojančia galvos smegenų žievės neuronų degeneracija. Nors klinikinėje ligos išraiškoje dominuoja pažintinių funkcijų blogėjimas, iki 90 % AL sergančių pacientų skirtingose ligos stadijose išsivysto psichikos ir elgesio sutrikimų simptomai [1]. Nustatyta, kad minėti simptomai kai kuriais atvejais pasireiškia anksčiau už kognityvinius simptomus, dar esant prodrominei AL, ir gali būti siejami su prasidėjusia nervų sistemos degeneracija [2]. Psichikos ir elgesio sutrikimai blogina pacientų apsitarnavimo funkciją, savarankiškumą, gyvenimo kokybę ir

Adresas:

*Justina Vegytė
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos,
Neurologijos centras, Nervų ligų skyrius
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas justina.vegyte@gmail.com*

© Neurologijos seminarai, 2023. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

1 lentelė. Psichikos ir elgesio sutrikimų simptomų apibūdinimai pagal Neuropsichiatrijos klausimyną (NPI) ir paplitimas tarp sergančiųjų AL pagal atliktą sisteminę apžvalgą bei metaanalizę [4]

| Psichikos ir elgesio sutrikimų simptomai | NPI apibūdinimas | Paplitimas |
|--|---|------------|
| Apatija | Interesų praradimas, abejingumo būseną | 49 % |
| Depresija | Liūdesys, pasikartojanti depresinė nuotaika | 42 % |
| Agresija / sujaudinimas | Priešinimasis pagalbai, nekontroliuojamas elgesys | 40 % |
| Nerimo sutrikimas | Liūdesys, pacientą atskyrus nuo prižiūrinčio asmens; nerimą rodantys ženklai – oro trūkumas, atodūsiai, negebėjimas atsipalaiduoti, įsitempimas | 39 % |
| Miego sutrikimai | Naktiniai prabudimai, ankstyvas prabudimas ryte, mieguistumas dieną | 39 % |
| Dirglumas | Nekantumas, sunkumas išlaukti planuotų veiklų | 36 % |
| Apetito sutrikimai | Svorio pokyčiai, nenoras valgyti | 34 % |
| Pasikartojantys motoriniai judesiai | Pasikartojantys veiksmai, tokie kaip žingsniavimas aplink namus, mygtukų spaudinėjimas ar kt. | 32 % |
| Kliedesiai | Liguistos, tikrovės neatitinkančios mintys, užvaldančios ligonio psichiką, lemiančios elgesį | 31 % |
| Disinhibicija | Impulsyvus elgesys, kalbėjimas su nepažįstamaisiais, tarsi juos pažinotų, įžeidūs komentarai | 17 % |
| Haliucinacijos | Tiriamas nesamų dalykų jutimas | 16 % |
| Euforija | Nepagrįstai pakili, linksma nuotaika | 7 % |

gebėjimą socializuotis. Dėl spartesnio negalios progresavimo psichikos sutrikimų simptomai (PSS) neigiamai veikia ligonių ir jų globėjų ryšį, todėl svarbu anksti identifikuoti minėtus simptomus, siekiant paskirti efektyvų gydymą [3]. PSS patogeneziniai mechanizmai, sergant AL, nėra iki galo žinomi, tad tradicinis psichiatrijų simptomų gydymas ne visada veiksmingas. Norint atrasti tikslius taikinius PSS terapijoje, būtina suprasti minėtų simptomų patogenezę. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti dažniausių PSS patogenezinis mechanizmus ir šiuo metu taikomus gydymo metodus.

APIBRĖŽIMAS IR EPIDEMIOLOGIJA

Jau viename iš pirmųjų aprašytų AL ligos atvejų dr. Alois Alzheimer nurodė, kad jo tirtam 56 metų pacientui pasireiškė vienas iš PSS – euforija [3]. Dažniausi AL sergančiųjų ligonių patiriami psichikos ir elgesio sutrikimų simptomai yra apatija, depresija, agresija, nerimas, miego sutrikimai, kiek retesni – dirglumas, apetito sutrikimai, pasikartojantys motoriniai judesiai, kliedesiai, disinhibicija, haliucinacijos, euforija, ažitacija [4] (1 lentelė).

PSS PATOGENEZĖ

Vis dar nėra žinoma tiksli PSS patofiziologija, tačiau manoma, kad neuropsichiatrijų simptomų kilmę ir AL genzę sieja tie patys mechanizmai. PSS jau pasireiškia pacientams, kuriems nustatomas lengvas kognityvinis sutrikimas (LKS), ir gali būti stebimi prieš atsirandant reikšmingam kognityvinių funkcijų sutrikimui [5]. Ilgą laiką tyrinėtus ryšius tarp PSS ir AL žymens beta amiloido (A β). A β agregacija ir kaupimasis galvos smegenyse palaipsniui sukelia neurodegeneraciją – ši teorija žinoma kaip amiloidinės

kaskados hipotezė [6]. Vykstant neuronų pažeidimai limbiniėje sistemoje, jos sąsajų su kitomis galvos smegenų dalimis degeneracijai, prastėja pažintinės funkcijos ir išryškėja neuropsichiatrijiniai simptomai [7]. Šaltiniuose aprašoma, kad A β kaupimasis gali tiesiogiai sukelti PSS ir kognityvinių sutrikimų atsiradimą, tačiau tai kol kas nėra tyrimais įrodytas ryšys. Nustatyta, kad pacientams progresuojant kognityvinių funkcijų sutrikimui, tampa labiau išreikšti ir dažnesni PSS, o tai savo ruožtu daro neigiamą įtaką tolimesniam pažintinių funkcijų blogėjimui.

Galvos smegenų vaizdiniuose tyrimuose – magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) ir pozitronų emisijos tomografijoje (PET) – nustatyti atrofiniai ir metaboliniai pakitimai, derinant kartu su elektrofiziologiniais, neurocheminiais ir neuropatologiniais tyrimo metodais, yra geriausias būdas patvirtinti biologinių PSS atsiradimo mechanizmų sąsajas su AL patologija [8]. Kliedesiai, apatija ir depresija daugiausia siejami su pokyčiais centrinėje nervų sistemoje (CNS). Toliau straipsnyje aptariami dažniausių PSS patogeneziniai mechanizmai.

Apatija

Apatija apibūdinama kaip neurokognityvinis sutrikimas, pasireiškiantis bent 4 savaites trunkančiu motyvacijos sumažėjimu [9]. Manoma, kad apatija, sergant AL, išsivysto dėl dopaminerginės sistemos sutrikdymo. Tai įrodo nustatyti anatominiai galvos smegenų pokyčiai dopaminerginės sistemos srityse: AL sergančiųjų pacientų, patiriančių apatiją, kairiojo galvos smegenų pusrutulio priekinės juostinės žievės, lateralinės orbitofrontalinės bei viršutinės ir ventrolateralinės kaktinės sričių žievės storis buvo reikšmingai plonesnis nei tų, kurie nepatiria apatijos [10]. PET nustatyti metaboliniai galvos smegenų pakitimai šiose srityse taip pat turi ryšį su minėtu simptomu. Nustatytos sąsajos tarp užpakalinės juostinės žievės dalies hipometabolizmo ir apatijos, sergant AL. Pradinis minėtos srities hipometabolizmas

bolizmas koreliavo su didesne apatijos pasireiškimo tikimybe per trejus metus [11]. Apatija koreliuoja su AL sunkumu ir yra siejama su didesniu mirtingumu [12].

Depresija

Depresijos simptomai pagreitina kognityvinio deficito vystymąsi, sergant AL [13]. Pacientai, sergantys AL ir patiriantys depresijos simptomus, yra mažiau aktyvūs ir savarankiški, labiau priklausomi nuo kitų asmenų [14]. Svarbu atpažinti, atskirti ir pradėti gydyti depresiją, tačiau farmakologinis depresijos gydymas yra sudėtingas dėl žinių apie depresijos išsivystymo mechanizmą, sergant AL, stokos [15]. Iš pradžių manyta, kad depresija, sergant AL, išsivysto dėl serotoninerginės sistemos sutrikimų. Visgi, gydymas selektyviais serotoninu reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) kai kuriais atvejais nebuvo efektyvesnis už placebo efektą, kas galimai rodo, kad serotoninu disreguliacija nėra pagrindinis depresijos, sergant AL, patogenezinis mechanizmas [15]. Nagrinėjant galvos smegenų MRT tyrimų vaizdus, rastas ryšys tarp depresijos simptomų ir galvos smegenų anatomiškos pokyčių. Lebedeva ir kt. ištyrė, kad šie simptomai sergantiesiems AL siejami su galvos smegenų žievės atrofija smilkininėse ir momeninėse galvos smegenų srityse. Taip pat rasta neigiama koreliacija tarp depresijos simptomų sergantiesiems AL ir bendrojo tau (t-tau) bei fosforilinto tau (p-tau) baltymų akumuliacijos minėtoje srityse. Tai rodo, kad t-tau reikšmė minėtų simptomų išsivystymo patogenezėje gali būti svarbesnė nei kito patogeninio baltymo – beta amiloido (A β) [16]. Kitoje studijoje vyresnio amžiaus pacientams su lengvu kognityviniu sutrikimu ir lėtinės depresijos simptomais nustatyta smegenų žievės atrofija tiek kaktinėje skiltyje, tiek juostiniame vingyje, o tokie pokyčiai taip pat būdingi AL patologijai [17]. Šios atliktos studijos rodo, kad depresiniai simptomai gali išsivystyti ir dėl tiesioginių patogenezinių AL mechanizmų, o ne vien dėl serotoninerginės sistemos sutrikimų.

Nerimo sutrikimas

Nustatyta, kad pagrindiniai veiksniai nerimo patogenezėje – uždegiminiai reiškiniai, sukelti A β patologijos, ir oksidacinis stresas [18]. Ištyrus 2 163 asmenis su subjektyviu kognityvinių funkcijų sutrikimu, lengvu kognityviniu sutrikimu ir demencija, sergant AL, rastas ryšys tarp AL biologinių žymenų ir nerimo sutrikimo pasireiškimo. Šis simptomas susietas su mažesniais A β 42 ir didesniais t-tau bei p-tau kiekiais smegenų skystyje. Pasitelkiant gyvūnų tyrimo modelius, nustatyta, kad žiurkės, kurioms į CA1 hipokampo sritį buvo suleista oligomerinio beta amiloido, demonstravo didesnę nerimo lygį, nei žiurkės, buvusios kontrolinėje grupėje [19]. Šie duomenys rodo, kad A β baltymo patologija, sergant AL, turi daugiausia įtakos nerimo sutrikimui išsivystyti.

Miego sutrikimai

Apie 39 % asmenų, sergančių AL, patiria miego sutrikimus [9]. Sergančiuosius AL vargina pasikeitęs mie-

go–budrumo režimas, fragmentuotas miegas, padidėjęs mieguistumas dieną, pablogėjęs užmigimas, dažni prabudimai naktį ir ankstyvas prabudimas ryte [20]. Sergančiųjų AL miego sutrikimai siejami su vyresniu amžiumi ir pačios AL patogeneziniu mechanizmu [21]. Miego sutrikimų patogenezėje plačiai nagrinėjama A β reikšmė. 40–65 metų amžiaus tiriamųjų su nesutrikusiomis kognityvinėmis funkcijomis prastesnė miego kokybė buvo susieta su mažesniu A β 42/A β 40 rodmenų santykiu, didesniais t-tau/A β 42 ir didesniais p-tau/A β 42 rodmenų santykiais smegenų skystyje [22]. Be to, sveikiems tiriamiesiems su sutrikusiu miegu buvo nustatyta 25–30 % didesnė A β sintezė naktį, lyginant su kokybiškai miegančiais [23], taip pat nurodomas padidėjęs A β kiekis hipokampo ir gumburo srityse po nekokybiško vienos nakties miego [24]. Pastarieji tyrimai rodo, kad miego sutrikimai gali būti siejami su padidėjusiu A β kiekiu smegenyse. Padidėjusi A β sintezė taip pat gali būti paaiškinama per dideliu pasyvaus darbo režimo tinklų (angl. *Default mode network*, DMN) aktyvumu. DMN aktyviausi vykdant nespecifines užduotis ir neaktyvūs miegant. Jiems aktyvuojantis, didėja A β gamyba, tačiau melatoninas DMN veikia inhibuojančiai. AL sergantiesiems pacientams nustatomas sumažėjęs melatonino kiekis, tad miego sutrikimų priežastis gali būti ir per didelis DMN aktyvumas [25]. Miego sutrikimų patogenezėje nagrinėjama ir t-tau baltymo reikšmė. T-tau patologija, nustatyta žydrojo branduolio (*locus coeruleus*, LC) neuronuose vaikams ir jauniems suaugusiesiems, progresuoja vyresniame amžiuje vystantis lengvam kognityviniui sutrikimui ir ankstyvajai AL. LC per norepinefrino išsiskyrimą kontroliuoja budrumą ir sujaudinimą, tad jo neuronų degeneracija gali būti susijusi su AL patogenezė [9]. Taigi, visos anksčiau čia minėtos studijos rodo, kad miego sutrikimus ir kitus neuropsichiatrinis simptomus lemia ne vienas patogenezinis veiksnys.

PSS IR PRODROMINĖ AL

AL simptomai prasideda ir vystosi palaipsniui. Daugėjant žinių apie biologinius ligos žymenis, jų reikšmę ankstyvajai ligos diagnostikai ir prognozei, šiuo metu išskiriama vadinamoji prodrominė AL arba amnestinio tipo LKS. Nustatyta, kad sergantiesiems amnestiniu LKS ir jau esant pažintinių funkcijų sutrikimui, PSS yra daug dažnesni nei asmenims, kuriems nenustatyta pažintinių funkcijų sutrikimų. Atliktoje studijoje ištirti 329 LKS atvejai ir kontrolinė grupė su 1640 tiriamųjų be kognityvinių sutrikimų. Nustatyti reikšmingi skirtumai tarp šių tiriamųjų grupių: 50 % pacientų su LKS patyrė 1 ar daugiau PSS, tuo tarpu kontrolinėje grupėje tokių buvo tik 25 % [26]. Tiriamiesiems su LKS ir depresija nustatyta dvigubai didesnė konversijos į AL rizika, kartu nustačius ir ryškesnius galvos smegenų atrofijos požymius [27].

Pastaruoju metu literatūros šaltiniuose diskutuojama, ar PSS galėtų būti naudingi prognozuojant AL išsivystymą ateityje. Studija, kurioje, remiantis NPI klausimynu, per

2 lentelė. Patvirtinti klausimynai neuropsichiatriniais simptomams vertinti [32]

| Bendrųjų neuropsichiatrinį simptomų vertinimas | Specifinių PSS vertinimas |
|--|---|
| Neuropsichiatrijos klausimynas (NPI) | Cohen-Mansfield ažitacijos inventorių (CMAI) |
| Elgesio sutrikimai, sergant AL (BEHAVE-AD) | Frontalinės sistemos elgesio skalė (FrSBe) |
| Elgesio simptomų skalė, sergant demencija (BSSD) | Trumpa ažitacijos vertinimo skalė (BARS) |
| | Apatijos inventorių (AI) |
| | Agresyvaus vyresnių pacientų elgesio vertinimo skalė (RAGE) |
| | Nerimo sutrikimų vertinimas, sergant demencija (RAID) |
| | Algase klajojimo skalė (AWS) |
| | Cornell skalė depresijos vertinimui, sergant demencija (CSDD) |
| | Yesavage geriatrinė depresijos skalė (GDS) |

4,7 metų ištirti 12 452 vyresni nei 60 metų asmenys, parodė aiškų PSS ryšį su demencijos išsivystymo tikimybe ateityje. Nustatyta, kad 8,1 % tiriamųjų su afekciniais simptomais išsivystė demencija, lyginant su 5,3 % tiriamųjų, kurie nepatyrė šių simptomų. Atitinkamai demencija išsivystė 8,6 % asmenų su ažitacijos simptomais, lyginant su 5,4 % tiriamųjų be ažitacijos. 18,7 % tiriamųjų su psichoziniais simptomais išsivystė demencija, lyginant su 5,7 % tiriamųjų, nenurodžiusių šių simptomų. Taip pat nustatyta, kad PSS gali prognozuoti ir ateityje išsivysčiusios demencijos tipą. Psichoziniai simptomai buvo susiję su visų demencijų išsivystymo rizika, tuo tarpu afekciniai simptomai prognozavo AL, kraujagyslinę ir Lewy kūnelių demenciją, ažitacijos simptomai – AL ir frontotemporalinę demenciją [28].

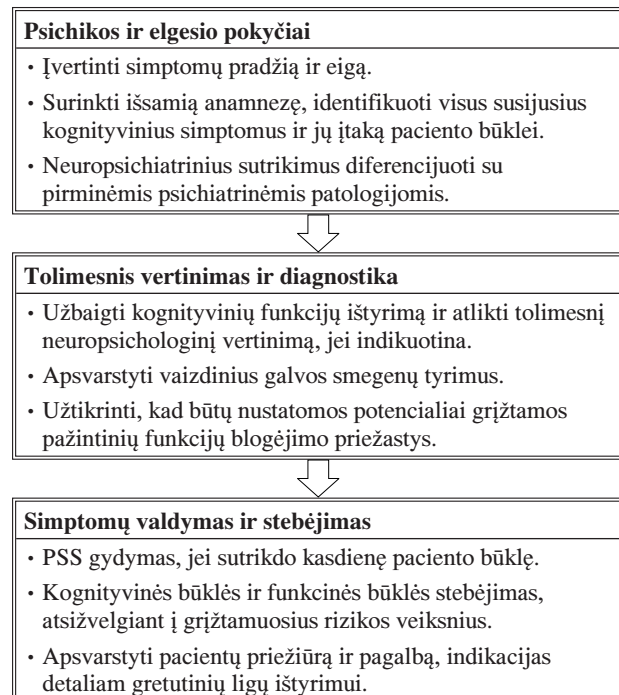
Nagrinėjant atskirus PSS, nustatyta, kad AL ir kraujagyslinės demencijos rizikos veiksniais gali būti nerimas ir depresija. Nustatyta, kad nerimo sutrikimui būdingas nuolatinis neurotoksiškumas, tad šio simptomo identifikavimas ir gydymas galėtų būti naudojami ir AL prevencijai dar santykinai jaunesnio amžiaus asmenims dėl ilgo ikiklinikinio ligos laikotarpio [18]. Depresijos simptomai taip pat siejami su padidėjusia rizika išsivystyti demencijai. Tai rodo LADIS studija, kurioje ištirti 639 vyresnio amžiaus asmenys su depresija. Nustatyta, kad 147-iesiems iš jų per trejus stebėjimo metus diagnozuotas LKS, 34-iesiems – AL. Prastesni MMSE testo įvertinimo balai buvo siejami su depresijos simptomais, įvertintais pagal geriatrinę depresijos skalę. Ši sąsaja rasta nepriklausomai nuo baltosios galvos smegenų medžiagos pakitimų, medialinės temporalinės srities atrofijos, amžiaus ar pažintinių funkcijų [29].

AL išsivystymo riziką gali prognozuoti ir miego sutrikimai. Shi ir kt. atliktoje metaanalizėje nurodyta, kad turintiems miego sutrikimų yra 1,49 karto didesnė rizika išsivystyti demencijai, nei jų neturintiems. Rastas nemigos ryšys su padidėjusia AL rizika ir kvėpavimo sutrikimų pasireiškimo miegant ryšys su padidėjusia visų demencijų tipų tikimybe [30]. Kita studija, į kurią įtraukti 1 574 50 metų ir vyresni vyrai, nustatė, kad tiriamųjų nurodyta nemiga buvo siejama su 51 % didesne AL išsivystymo tikimybe per 40 stebėjimo metų. Remiantis šiais duomenimis, nustatyta, kad turinčiųjų miego sutrikimų rizika susirgti AL yra 1,58 karto didesnė. Nuovargis dieną ir miego trukmė nebuvo siejami su padidėjusia AL rizika [31].

PSS DIAGNOSTIKA

Kaip minėta anksčiau, PSS gali manifestuoti anksčiau už kognityvinių sutrikimų simptomus [4], tad gali būti svarstomas jų, kaip papildomų ankstyvųjų AL požymių, panaudojimas diagnostikai. Visgi, nėra daug diagnostinių įrankių PSS, sergant AL, nustatyti. Kol kas patvirtinta ir dažniausiai naudojama priemonė – NPI klausimynas (angl. *Neuropsychiatric Inventory*) bei jo modifikacijos. Atskiriems simptomams įvertinti gali būti naudojami ir kiti klausimynai, tokie kaip Yesavage geriatrinė depresijos skalė, Depresijos ir nerimo sutrikimų tyrimo skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression scale*, HAD) bei kitos skalės [32] (2 lentelė).

Tiriant pacientus, svarbu identifikuoti tiek kognityvinius, tiek neuropsichiatrinis simptomus, atsižvelgiant į tai, kad pastarieji gali rodyti jau vykstančią neurodegeneraciją. Vieni iš svarbiausių diagnostinių klausimų – de-



Pav. Siūlomas diagnostikos, stebėjimo ir gydymo modelis vyresniems pacientams su naujais psichikos ir elgesio sutrikimais [33]

3 lentelė. Miego sutrikimų, sergant Alzheimerio liga, gydymas [39]

| Miego sutrikimų gydymas | Alzheimerio ligos gydymas | |
|--|---------------------------|---------------------|
| | Gerinantis miegą | Apsunkinantis miegą |
| Melatoninas ^a | Galantaminas | Donepezilas |
| Hipnotikai | Donepezilas | Rivastigminas |
| Seduojuojantys antidepresantai (trazodonas) ^a | Rivastigminas | |
| Antipsichotikai | | |
| Melatonino receptorių agonistai ^b | | |
| Hipokretino receptorių antagonistai ^b | | |
| Cirkadinio ritmo modifikatoriai ^b | | |

a – moksliniais įrodymais pagrįstas gydymas, b – tiriamieji vaistiniai preparatai.

mencijos sindromo ir depresijos diferencinė diagnostika, savalaikis delyro būklės nustatymas. Be to, pažintinių funkcijų sutrikimo požymius reikėtų diferencijuoti su kitomis pirminėmis psichiatrinėmis patologijomis. Svarbu vadovautis tinkamu AL su persistuojančiais PSS diagnozavimo, vertinimo ir būklės stebėjimo modeliu [33] (pav.).

GYDYMAS

Iki šiol vis dar ieškoma efektyvaus sergančiųjų AL PSS gydymo. Pasitelkiamos farmakologinės ir nefarmakologinės priemonės, daugiausia remiantis pirminių psichikos sutrikimų gydymo patirtimi. Dėl galimų nepageidaujamų vaistų poveikių dažnai rekomenduojama, kad pirmojo pasirinkimo gydymas turėtų būti atliekamas nefarmakologinėmis priemonėmis. Tuo tarpu vaistai rekomenduojami specifiniams elgesio ar psichiatriniais klinikiniais sindromams gydyti [31].

Medikamentinis gydymas

Afektinių simptomų gydymas

Depresija ir apatija yra dažniausi afektiniai simptomai, sergant AL, tačiau duomenys, koks turėtų būti šių PSS gydymas, yra kontroversiški. Remiantis atlikta metaanalize, metilfenidatas yra efektyvus gydant apatiją ir siejamas su pagerėjusiomis kognityvinėmis funkcijomis, tačiau kontraindikuotinas turintiems ažitacijos simptomų, atviro kampo glaukomą, gydomiems monoamino oksidazės inhibitoriais, sergantiems arterine hipertenzija ar kitomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis. Cholinesterazės inhibitoriai (ChI) taip pat turėjo teigiamą poveikį apatijos simptomams, tačiau nerasta skirtumų tarp įvairaus AL sunkumo pacientų grupių ar konkretaus ChI tipo vaisto pasirinkimo, išskyrus donepezilą. Nustatyta, kad donepezilas yra veiksmingiausias apatijai koreguoti, sergant vidutinio sunkumo AL [34]. Tiriant kitų vaistų poveikį, įskaitant amantadiną ir d-amfetaminą, gauti prieštaringi rezultatai [35]. Nors pirminių psichiatrinų ligų metu pasireiškianti apatija dažniausiai gydoma antidepresantais, AL sergantiems pacientams šie vaistai nebuvo veiksmingesni už placebo [34].

Gydant depresiją, tyrinėtas antidepresantų poveikis ir jų įtaka kognityvinėms AL sergančių pacientų funkcijoms [36]. Iš trijų atliktų studijų, kuriose lygintas sertralino poveikis su placebo, ir vienos studijos, kurioje lygintas sertralino ir mirtazapino poveikis su placebo, nebuvo rasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių tiriamųjų grupių. Tokie patys rezultatai gauti ir tiriant imipramino, fluoksetino bei klomipramino poveikį depresijos simptomams koreguoti, sergant AL. Vadovaujantis naujausiomis rekomendacijomis, selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) ir triciklius antidepresantus (TCA) siūloma pakeisti į trazodoną. Nustatyta, kad po 6 mėn. trukmės gydymo trazodonu AL sergančių pacientų, patiriančių depresijos simptomus, NPI įvertinimo balai statistiškai reikšmingai sumažėjo [37].

Taip pat nustatyta, kad vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra ginkmedžio (lot. *Ginkgo biloba*) ekstrakto, kai kuriais atvejais gali būti veiksmingi tiek kognityviniams sutrikimams, tiek ir afektiniams simptomams koreguoti. Ginkmedžio ekstraktas buvo veiksmingesnis už placebo, koreguojant tokius simptomus, kaip apatija, miego sutrikimai, dirglumas, depresija, disforija bei pasikartojantys motoriniai judesiai [38].

Miego sutrikimų gydymas

Miego sutrikimai turi įtakos tolesniam pažintinių funkcijų blogėjimui, tad juos gydant gali pagerėti ir kognityvinės funkcijos. Dažniausiai vartojami vaistai yra melatoninas, hipnotikai, antidepresantai su migdomuoju poveikiu, antipsichotikai bei kiti [39] (3 lentelė). Šiuo atveju reikėtų vengti benzodiazepinų, nes jie gali bloginti pacientų kognityvines funkcijas. Yra duomenų, kad ChI, vartojami kaip pirmojo pasirinkimo vaistai AL gydyti, taip pat gerina miego kokybę, tačiau kiti tyrimai rodo priešingus rezultatus. Nėra daug studijų, vertinančių vaistų veiksmingumą miego sutrikimams, sergant AL, koreguoti. Literatūroje plačiausiai išnagrinėti vaistai – melatoninas ir trazodonas [39].

Ankstyvose pažintinių funkcijų sutrikimo stadijose vartoti melatonino preparatai pagerino miego kokybę, tačiau ne kognityvinę pacientų būklę. Analogiški rezultatai gauti gydant miego sutrikimus pacientams, sergantiems LKS ir AL, visose ligos stadijose [40]. Įrodytas trazodono efektyvumas miego sutrikimams, sergant AL, gydyti. Atlikus 30-ies pacientų dvigubai koduotą, atsitiktinių imčių, kon-

4 lentelė. Nefarmakologinės PSS gydymo strategijos, sergant demencija [38]

| Strategija | PSS tipas | Strategijos efektyvumo vertinimas |
|--|---|-----------------------------------|
| Garsų terapija (upės, vandenyno garsai) | Verbalinė agresija | Vidutinis–aukštas |
| Mėgstama muzika | Verbalinė agresija prausiantis ar valgant | Vidutinis–aukštas |
| Mėgstama muzika | Apatija | Žemas–vidutinis |
| Personalo mokymas (psichoedukacija, elgesio valdymo strategijų mokymas) | Agresija | Aukštas |
| Globėjo mokymas (psichoedukacija, elgesio valdymo strategijų mokymas, problemų sprendimas) | Agresija | Aukštas |
| Individualūs rekreaciniai užsiėmimai | Nuotaikos sutrikimai | Aukštas |
| Buvimo su šeima skatinimas, personalizuotų garsajuosčių klausymas | Ažitacija | Vidutinis |
| Prausimas lovoje | Ažitacija, agresija | Vidutinis |
| Aromaterapija (levandų aliejus, citrinų balzamas) – individuali arba grupinė | Ažitacija, dirglumas, disforija | Vidutinis–aukštas |
| Kognityvinė stimuliacija | Neuropsichiatriniai simptomai | Vidutinis |
| Prisiminimų terapija | Ažitacija | Žemas |
| Gyvūnų terapija | Apatija | Žemas–vidutinis |
| Ryškios šviesos terapija | Klajojimas | Žemas |

triluojamą tyrimą, trazodonas (skiriant po 50 mg dozę 2 savaites) statistiškai reikšmingai pagerino tiriamųjų miego kokybę, nesukeldamas mieguistumo dieną ir nepablogindamas pacientų kognityvinių funkcijų [39]. Pirmos eilės gydymo alternatyvoms esant neefektyvioms, miego sutrikimams kontroliuoti gali būti skiriami antipsichotikai. [39].

PSS gydymas maisto papildais

Literatūroje nurodoma, kad kai kurie maisto papildai gali būti naudingi koreguojant kognityvinius ar pirminius nuotaikos sutrikimus (pvz., omega-3 riebalų rūgštys). Visgi, omega-3 riebalų rūgštys nebuvo efektyvesnės už placebo, gydant AL sergančių pacientų neuropsichiatrinis simptomus. Literatūros šaltiniuose nurodomas augalinis preparatas jokukansanas (angl. *Yokukansan*), daugiausia naudojamas Japonijoje neurozei, nemigai, vaikų irzlumui ir miego sutrikimams gydyti [41]. Tiriant jo poveikį PSS, gautas teigiamas efektas. Atlikta studija su 38-iais AL sergančiais pacientais, kurioje lygintas 4 sav. trukmės jokukansano ir risperidono poveikis. Abiejose tiriamųjų grupėse po gydymo gauti statistiškai reikšmingai geresni NPI klausimyno įvertinimo rezultatai. Gydant jokukansanu, neužfiksuota nepageidaujama reiškinių [42].

PSS gydymas nefarmakologinėmis priemonėmis

Nepatikimi medikamentinio PSS gydymo įrodymai ir dažni nepageidaujami psichotropinių vaistų reiškiniai skatino ieškoti nefarmakologinių strategijų ar kombinuoti jas kartu. PSS nefarmakologinių gydymo būdų efektyvumas įvairiuose šaltiniuose varijuoja nuo patikimai įrodytų (aukšto lygio efektyvumas) iki nepakankamai (žemo lygio efektyvumas) [38] (4 lentelė). Efektyviausios, įrodymais paremtos strategijos yra individualizuotos, tačiau reikalauja daugiau išteklių.

IŠVADOS

Pacientų ligos anamnezėje nurodomi psichikos sutrikimų simptomai dažnai pasireiškia sergantiesiems demencija, jie svarbūs vertinant pacientų būklę ir kognityvinės disfunkcijos progresavimą.

Diagnozuojant Alzheimerio ligą, svarbu diferencijuoti psichikos sutrikimų simptomus su pirminėmis psichiatrinėmis patologijomis, taip pat privalu kruopščiai įvertinti tiek kognityvinius, tiek psichikos sutrikimų simptomus bei minėtų simptomų įtaką pacientų būklei, tam naudojant patvirtintus diagnostikos klausimynus.

Psichikos sutrikimų simptomų patogenezė nėra tiksliai išaiškinta, tad skiriamas gydymas ne visada veikia tikslinigus taikinius. Būtina atidžiai gydyti ne tik kognityvinę disfunkciją, bet ir psichikos sutrikimų simptomus, siekiant pagerinti pacientų būklę, savarankiškumą, apsitarnavimą bei jų priežiūrą. Psichikos sutrikimų simptomams gydyti rekomenduojama kombinuota strategija, pasitelkiant nefarmakologines priemones – literatūroje aprašytus efektyvius medikamentinio gydymo metodus, derinant juos su nefarmakologinėmis priemonėmis. Taip pat privalu įvertinti gretutines ligas, galimą nepageidaujamą vaistų poveikį ar vaistinių preparatų sąveikas, kurios yra ypač dažnos vyresniems pacientams. Gydant būtinas atsargumas, reikia reguliariai vertinti skiriamų vaistų poveikį, juos skirti kiek įmanoma trumpesnę laiką tarpą ir tinkamomis dozėmis.

Literatūra

1. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012; 3: 73. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>
2. Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom-general and specific lesion pat-

- terms. *Mol Neurodegener* 2021; 16(1): 38. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00456-1>
3. Möller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248(3): 111–22. <https://doi.org/10.1007/s004060050027>
 4. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 190: 264–71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>
 5. Lanctt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: new treatment paradigms. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017; 3(3): 440–9. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.07.001>
 6. Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation. *Lab Invest* 2019; 99(7): 958–70. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0231-z>
 7. Catani M, Dell'Acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(8): 1724–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001>
 8. Van Dam D, Vermeiren Y, Dekker AD, et al. Neuropsychiatric disturbances in Alzheimer's disease: what have we learned from neuropathological studies? *Curr Alzheimer Res* 2019; 13(10): 1145–64. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160502123607>
 9. Clement A, Wiborg O, Asuni A. Steps towards developing effective treatments for neuropsychiatric disturbances in Alzheimer's disease: insights from preclinical models, clinical data and future directions. *Front Aging Neurosci* 2020; 12(54): 349–59. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00056>
 10. Le Heron C, Apps MAJ, Husain M. The anatomy of apathy: a neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia* 2018; 118(Pt B): 54–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003>
 11. Nobis L, Husain M. Apathy in Alzheimer's disease. *Curr Opin Behav Sci* 2018; 22: 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.007>
 12. Van der Linde RM, Matthews FE, Denning T, et al. Patterns and persistence of behavioral and psychological symptoms in those with cognitive impairment: the importance of apathy. *Int J Psychiatry* 2017; 32(3): 306–15. <https://doi.org/10.1002/gps.4464>
 13. Brendel M, Pogarell O, Xiong G, et al. Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(5): 716–24. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2975-4>
 14. Benoit M, Berrut G, Doussaint J, Bonin-Guillaume S, Fremont P, et al. Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria. *J Alzheimers Dis* 2012; 31(2): 325–34. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-112003>
 15. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of antidepressants for depression in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2017; 58(3): 725–33. <https://doi.org/10.3233/JAD-161247>
 16. Lebedeva A, Westman E, Lebedev AV, Li X, et al. Structural brain changes associated with depressive symptoms in the elderly with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(8): 928–33. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307110>
 17. Sacuiu S, Insel PS, Mueller S, et al. Chronic depressive symptomatology in mild cognitive impairment is associated with frontal atrophy rate which hastens conversion to Alzheimer dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24(2): 126–35. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.03.006>
 18. Becker E, Orellana Rios CL, Lahmann C, Rücker G, Bauer J, Boeker M. Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Br J Psychiatry* 2018; 213(5): 654–60. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.173>
 19. Salgado-Puga K, Prado-Alcalá RA, Peña-Ortega F. Amyloid enhances typical rodent behavior while it impairs contextual memory consolidation. *Behav Neurol* 2015; 2015: 526912. <https://doi.org/10.1155/2015/526912>
 20. Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: diagnosis and management. *J Gen Fam Med* 2017; 18(2): 61–71. <https://doi.org/10.1002/jgf2.27>
 21. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep and neurodegeneration. *Science* 2016; 354(6315): 1004–8. <https://doi.org/10.1126/science.aah4968>
 22. Sprecher KE, Loscik RL, Carlsson CM, et al. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology* 2017; 89(5): 445–53. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004171>
 23. Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, et al. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid kinetics. *Ann Neurol* 2018; 83(1): 197–204. <https://doi.org/10.1002/ana.25117>
 24. Shokri-Koiori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. β -amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(17): 4483–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>
 25. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 2018; 175(16): 3190–9. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>
 26. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(10): 1193–8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1193>
 27. Savulich G, O'Brien JT, Sahakian BJ. Are neuropsychiatric symptoms modifiable risk factors for cognitive decline in Alzheimer's disease and vascular dementia? *Br J Psychiatry* 2020; 216(1): 1–3. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.98>
 28. Liew TM. Neuropsychiatric symptoms in cognitively normal older persons, and the association with Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00604-7>
 29. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, et al. Depressive symptoms predict cognitive decline and dementia in older people independently of cerebral white matter changes: The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(11): 1250–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304191>
 30. Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.010>
 31. Luoju MK, Lehto SM, Tolmunen T, Brem AK, Lönnroos E, Kauhanen J. Self-reported sleep disturbance and incidence of dementia in ageing men. *J Epidemiol Community Health* 2017; 71(4): 329–35. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207764>
 32. Loi SM, Eratne D, Kelso W, Velakoulis D, Looi JCL. Alzheimer disease: non-pharmacological and pharmacological management of cognition and neuropsychiatric symptoms. *Australas Psychiatry* 2018; 26(4): 358–65. <https://doi.org/10.1177/1039856218766123>

33. Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: an update on prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Can J Psychiatry* 2017; 62(3): 161–9. <https://doi.org/10.1177/0706743716648296>
34. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5(5): CD012197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012197.pub2>
35. Nowrangi MA, Lyketsos CG, Rosenberg PB. Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7(1): 12. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0096-3>
36. Cassano T, Calcagnini S, Carbone A, et al. Pharmacological treatment of depression in Alzheimer's disease: a challenging task. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1067. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01067>
37. Pirker-Kees A, Dal-Bianco P, Schmidt R. Effects of psychotropic medication on cognition, caregiver burden, and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease over 12 months: results from a Prospective Registry of Dementia in Austria (PRODEM). *J Alzheimers Dis* 2019; 71(2): 623–30. <https://doi.org/10.3233/JAD-181102>
38. Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761. Findings from a randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7(1): 209–15. <https://doi.org/10.2147/NDT.S18741>
39. Urrestarazu E, Iriarte J. Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nat Sci Sleep* 2016; 8: 21–33. <https://doi.org/10.2147/NSS.S76706>
40. Spinedi E, Cardinali DP. Neuroendocrine-metabolic dysfunction and sleep disturbances in neurodegenerative disorders: focus on Alzheimer's disease and melatonin. *Neuroendocrinology* 2019; 108(4): 354–64. <https://doi.org/10.1159/000494889>
41. McClam TD, Marano CM, Rosenberg PB, Lyketsos CG. Interventions for neuropsychiatric symptoms in neurocognitive impairment due to Alzheimer's disease: a review of the literature. *Harv Rev Psychiatry* 2015; 23(5): 377–93. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000097>
42. Furuhashi Y, Shin K. Risperidone versus Yokukansan in the treatment of severe Alzheimer's disease. *Int J Clin Med* 2011; 02(02): 166–70. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2011.22028>

J. Vegytė, R. Podėnė, E. Długauskas, A. Vaitkevičius

NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS IN ALZHEIMER'S DISEASE

Summary

Alzheimer's disease is one of the most common neurodegenerative diseases among older people that manifests as deterioration of cognitive functions, impaired daily activities, and progressive degeneration of cerebral cortex neurons. Even up to 90% of Alzheimer's patients develop neuropsychiatric symptoms at different stages of the disease. In some cases, neuropsychiatric symptoms appear earlier than cognitive symptoms. Neuropsychiatric symptoms worsen everyday activities, quality of life, and ability to socialise of people with Alzheimer's disease, making the diagnosis and treatment of these symptoms increasingly important. Evaluation of both cognitive and neuropsychiatric symptoms together with differentiation from primary psychiatric disorders is crucial for the correct diagnosis of Alzheimer's disease. Furthermore, neuropsychiatric symptoms can be considered as risk factors for the development of Alzheimer's disease. Treatment is recommended with combined pharmacological and non-pharmacological measures. Despite the large number of studies, the pathogenesis of the neuropsychiatric symptoms has not been studied in depth, therefore the treatments provided are not always effective. It is recommended that neuropsychiatric symptoms should be treated through a combined approach using pharmacological and non-pharmacological measures.

Keywords: neuropsychiatric symptoms, Alzheimer's disease.

Gauta:
2023 04 23

Priimta spaudai:
2023 05 07