

С. Я. Кирилюк, лікар невропатолог
Львівська обласна клінічна лікарня (м. Львів)

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ (Огляд літератури)

Подано дані щодо лікування когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. Імуномодифікуючі засоби при розсіяному склерозі здійснюють позитивний вплив на когнітивний дефіцит. Достовірного покращання при лікуванні препаратами для симптоматичної терапії когнітивних порушень не виявлено. Нейропсихологічна реабілітація покращує ментальні функції у хворих на розсіяний склероз.

Ключові слова: розсіяний склероз, лікування, когнітивна реабілітація, імуномодифікуючі засоби, інгібітори ацетилхолінестерази.

У хворих на розсіяний склероз (РС) крім рухових, чутливих, мозочкових та інших вогнищевих неврологічних порушень спостерігаються зміни вищих коркових функцій, що в деяких випадках можуть бути першим та/або домінуючим симптомом цього захворювання [2]. Ураження когнітивної сфери є частим супутником РС (від 43 % до 70 %) [9] як на ранніх, так і на пізніх стадіях захворювання [5, 24, 26]. Відзначаються порушення пам'яті, ефективності оброблення інформації, виконавчих функцій, швидкості оброблення інформації, довготривалої пам'яті [5], робочої пам'яті, уваги, когнітивної гнучкості, збіднення мови, деякі проблеми з агнозією і апраксією, дефіцит в абстрактних можливостях [12] та в здатності до узагальнення і класифікації, підвищення втомлюваності і виснажуваність психічних процесів.

Лікарі впродовж десятиліть недостатньо звертали увагу на нейропсихологічний дефіцит у хворих на РС. Тільки впродовж останніх 30-ти років відзначається значний вплив когнітивних порушень на функціонування таких пацієнтів. Когнітивна дисфункція негативно змінює якість життя та фізичну неспроможність. Частота порушень нейропсихологічних функцій при РС та їх важкість і вплив на щоденне функціонування пацієнтів доводять доцільність якнайшвидшого розпізнавання цих порушень та призначення відповідного лікування.

Першим складним питанням є виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з РС. Рутинне неврологічне та нейропсихологічне обстеження не здатне виявити розладів когнітивних функцій у більшості хворих. Рекомендують використовувати такі нейропсихологічні тести, які більш чутливо виявляють усі спектри когнітивної дисфункції при РС. Оскільки неможливо усім пацієнтам провести повноцінне нейропсихологічне обстеження, можна застосовувати короткі та ефективні скринінгові тести для виявлення тих показників, які найбільше страждають при РС та визначити доцільність подальших складніших досліджень [8]. Повноцінне нейропсихологічне обстеження є необхідним для впровадження реабілітаційних програм [6]. Важливими є скарги пацієнтів та їх родичів щодо когнітивного зниження, а також дані магнітно-резонансної томографії (велика кількість вогнищ демієлінізації, атрофія мозолистого тіла чи

атрофія головного мозку в цілому). Часті загострення чи прогресування хвороби, вторинно-прогресуючий перебіг, наявність резистентної до лікування депресії, важка втома та рання непрацездатність пацієнтів є несприятливими прогностичними факторами [3].

На сьогодні є недостатньо даних щодо ефективних стратегій лікування когнітивних порушень при РС. Використовують медикаментозну терапію та когнітивну реабілітацію.

Для зменшення когнітивного дефіциту у пацієнтів з РС використовують два терапевтичні напрямки — використання лікарських засобів (ЛЗ), які змінюють перебіг основного захворювання і ЛЗ, що скеровані на покращання когнітивного функціонування.

Інтерферони бета позитивно впливають на зорову пам'ять, здатність до навчання, швидкість оброблення інформації, робочу пам'ять при ремісивно-рецидивному РС [7, 21].

Вплив інтерферону бета-1b на когнітивні порушення у хворих з ремісивно-рецидивним перебігом РС вивчався протягом двох-річного лікування. Підтвердили позитивний ефект щодо зорової пам'яті та швидкості оброблення інформації [8, 11]. Barak і Archiron також підкреслили що, у пацієнтів з рецидивно-ремісивним РС, яким вводили протягом одного року інтерферон бета-1b у порівнянні з хворими, які не приймали препарат, виявилось покращання результатів тестів на складну увагу, концентрацію і зорову пам'ять [8].

У пілотному неконтрольованому дослідженні 10-ти пацієнтів з вторинно-прогресуючим РС, які лікувалися протягом 2-х років комбінацією інтерферону бета-1b та азатіоприну, Fernandez et al. виявили покращання показників інтелекту [13].

У рамках дослідження BENEFIT (Бетаферон® в терапії РС після першого клінічного епізоду) у пацієнтів з раннім початком терапії спостерігався кращий рівень когнітивних функцій за шкалою PASAT (Paced Auditory Serial Attention Task — шкала комплексної оцінки когнітивних функцій) порівняно з пацієнтами з відтермінованим початком лікування (на 3 і 5 років), причому ефективність препарату виявилася тим більшою, чим меншим був час відтермінування (Фрідман та ін., 2008) [23].

Fisher et al. опублікували дані рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження інтерферону бета-1a у пацієнтів з рецидивно-ремісивним РС, яким вводився препарат протягом 2-х років. Відзначено підвищення показників навчання, тимчасової пам'яті, робочої та оперативної пам'яті, швидкості оброблення інформації, виконавчих функцій [14]. Погіршення показників робочої та оперативної пам'яті спостерігалось у 19,5 % пацієнтів, яким вводили інтерферон бета-1a, порівняно з групою плацебо, в якій погіршення відзначалось у 36,6 % пацієнтів.

Вплив глатірамеру ацетату теж вивчався в рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому

дослідженні, у якому пацієнтам два роки вводили препарат [8]. У двох групах, тій що приймали препарат та у тій, що приймали плацебо, виявлено покращання нейропсихологічних показників після лікування. Отже, це дослідження не виявило позитивного впливу глатірамеру ацетату на когнітивні порушення, можливо через невелику тривалість лікування. В іншому дослідженні лікування глатірамером ацетату хоча не впливало на когнітивні функції, але зменшувало втому у хворих на РС [5]. Водночас, існують дослідження, в яких відзначено позитивний вплив глатірамеру ацетату на когнітивні розлади [4].

Деяким позитивний ефект при ремісивно-рецидивному РС має наталізумаб [23].

Дослідження циклоспорину [8] не показало позитивного впливу на когнітивні розлади, а невелике дослідження метотрексату демонструє покращання уваги та швидкості оброблення інформації.

Вивчається ефективність ЛЗ, специфічно скерованих на покращання когнітивних функцій. Найбільш перспективними ЛЗ у лікуванні когнітивних порушень при РС є інгібітори ацетилхолінестерази. Сім з восьми досліджень показали позитивний результат цього лікування, але про остаточні рекомендації говорити передчасно.

Leo et al. [5] відзначили покращання вербальної пам'яті у пацієнтів з РС при лікуванні фізостигміном, але є певні обмеження при лікуванні цим препаратом. Подібний результат спостерігали також Unverzagt et al. [5].

Ривастигмін також здійснює позитивний вплив на когнітивні порушення при РС [5, 28]. Lauren Krupp et al. в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні пацієнтів з РС та когнітивними розладами, які 24 місяці отримували лікування донепезилом, вказали на покращання слухової пам'яті, здатності до навчання у пацієнтів з початковими розладами когніції [10, 17]. Таким чином, терапевтичний ефект цих препаратів відзначений тільки на стадії легкого і помірного когнітивного дефіциту [27]. В інших дослідженнях не виявлено покращання когнітивних функцій при прийомі донепезилу [21].

У подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти з РС приймали антагоніст NMDA-рецепторів (мемантин). Вивчали роботу пам'яті, швидкість оброблення інформації, здатність до навчання, якість життя, втому і депресію. Не було встановлено покращання когнітивних порушень [20]. Булдакова та ін., досліджуючи вплив мемантину при прийомі препарату протягом 12-ти місяців, зафіксували покращання робочої пам'яті, збільшення обсягу слухової і зорової пам'яті, покращання регуляції і контролю психічної діяльності. У декількох хворих об'єктивно покращання супроводжувалося відчуттям підвищення рівня життєвої активності. Однак, позитивна динаміка спостерігалася в перші три місяці терапії. В подальшому підвищення показників припинялося, або відбувалося їх поступове зниження, що пояснювали прогресуванням захворювання та збільшенням ступеня інвалідизації хворих [1].

Відзначено позитивний вплив амантадину на виконавчі функції [9, 15] протягом 4-тижневого прийому препарату. В іншому дослідженні виявлено покращання уваги при 6-тижневому лікуванні [5]. Є дані

і про неефективність амантадину при лікуванні когнітивних розладів. Не виявлено позитивного впливу на когнітивні функції 4-амінопіридину, а також 3,4-діамінопіридину [5].

Неоднозначні результати наведені щодо використання препаратів гінкго білоба. Вказують як на їх позитивний ефект [19], так і не встановлено будь-якого впливу гінкго білоба на когнітивну сферу [5]. Однак виявлено покращання результатів виконання тесту Stroop, за допомогою якого оцінюють стійкість до інтерференції стимулу і швидкість оброблення інформації.

Досліджень, спрямованих на вивчення реабілітаційних методик при РС [4], є мало. Деякі автори звертають увагу на потребу в додаткових методах ефективної нейропсихологічної реабілітації хворих на РС [4, 5]. Існують рекомендації включати когнітивну реабілітацію до комплексного лікування і розпочинати її від моменту встановлення діагнозу та першочергово звертати увагу на порушення найбільш важливих для пацієнта функцій [16, 22]. Основними принципами когнітивної реабілітації є відновлення (повне чи часткове) порушеної функції, компенсація і адаптація (з використанням зовнішньої допомоги) [8, 22]. Відновлення ураженої функції відбувається шляхом тренування, компенсування цієї функції — максимальним використанням інших функцій, використанням засобів для допомоги пам'яті — записники, календарі та ін. Когнітивна реабілітація повинна бути спрямованою на покращання тієї функції, для якої вона буде найбільш ефективною [8]. Для прикладу, при наявності порушень пам'яті, які спричинюють організаційні проблеми, можна використовувати інші стратегії планування з використанням органайзерів, створення системи нагадування [8, 22].

Нейропсихологічна реабілітація також включає комплекс вправ для допомоги пацієнтам краще справлятися з наявними когнітивними порушеннями чи покращити специфічні когнітивні вміння. Існуючі програми когнітивної реабілітації націлені на покращання уваги, здатності до навчання, комунікативних навиків і корекцію порушень пам'яті [5]. Покращання пам'яті спрямоване на покращання якості нової довготривалої пам'яті. Позитивний результат отриманий у хворих з помірними та важкими порушеннями здатності до навчання, а мінімальний позитивний ефект — з легкими порушеннями [9]. Виявлено, що реабілітація здійснює позитивний вплив на настрої та соціальну поведінку пацієнтів, відповідно і на їх соціальні зв'язки та якість життя [9, 16]. Покращання вищих коркових функцій при когнітивній реабілітації корелює з модифікацією активності в декількох ділянках головного мозку в дослідженнях з використанням функціональної магнітно-резонансної томографії. Виявлено покращання уваги, швидкості оброблення інформації і виконавчих функцій та зменшення рівня депресії при нейропсихологічній реабілітації в хворих з ремісивно-рецидивним РС [30].

Jonsson et al. [8] вивчали пацієнтів з РС з когнітивними розладами легкого і середнього ступеня важкості, одна група яких отримувала специфічну когнітивну терапію шляхом тренувальних програм та компенсаторних стратегій і психотерапію. Інша група отримувала неспецифічне тренування, яке включало розумову стимуляцію шляхом перегляду та обговорення фільмів, читання газет та участь в іграх. Лікування тривало 46 днів.

Короткотривалий ефект оцінювали після закінчення лікування, а довготривалий — через шість місяців після терапії. В обох групах було відзначено короткотривалий ефект в декількох показниках, та в небагатьох показниках через шість місяців. Це можна пояснити також ефектом звикання до тестів. Короткотривалий ефект когнітивного покращання не був показовим, але в групі зі специфічним лікуванням виявлялося зменшення рівня депресії. Через шість місяців тільки у цій групі було достовірне покращання зорово-просторової пам'яті. Ефект зниження депресивного рівня в цій групі зберігався через шість місяців, тоді як у групі з неспецифічним лікуванням пацієнти оцінювали себе більш депресивними. Автори дійшли висновку, що рівень депресії може бути інструментом оцінки ефективності нейропсихологічного лікування.

Rodgers et al. [29] вивчали вплив когнітивної терапії, яка включала групову психотерапію, арт- та музикотерапію, саморегуляційні та візуалізаційні техніки, медитацію, релаксацію, фізичні вправи та вправи розумові. Досліджували здатність до вербального навчання і пам'яті, абстрактні, словникові можливості, швидкість оброблення інформації, рівень депресії, чутливість і сила кистей та гострота зору. Пацієнти, які отримували терапію демонстрували достовірне покращання здатності до вербального навчання, абстрактних можливостей, покращання сили та чутливості, зниження рівня депресії порівняно з пацієнтами контрольної групи.

У пацієнтів з РС вивчали також вплив тренування уваги методом комп'ютерних технік. Виявлено покращання уваги, яке утримувалося декілька тижнів після того як тренування закінчилося, а пацієнти повідомляли про зменшення проблем, асоційованих з увагою, в своєму щоденному житті [8, 9].

Mendozzi et al. досліджували вплив специфічних комп'ютерних програм для покращання пам'яті шляхом специфічного тренування пам'яті (1 група), покращання пам'яті методом тренування уваги (2 група) та порівнювали з контрольною нелікованою групою. Зроблено висновок, що спеціальні програми для тренування пам'яті є достовірно ефективними у хворих на РС [8].

Benedict et al. після проведення специфічного нейропсихологічного консультування вказали на зменшення рівня нестриманості (розгальмованості) і соціально агресивної поведінки у пацієнтів, у яких когнітивні порушення були у вигляді особистісних та поведінкових змін [8].

Lincoln et al. провели сліпе, рандомізоване, контрольоване дослідження щодо впливу когнітивних реабілітаційних програм на пацієнтів протягом 4-х місяців [18]. Не виявлено достовірного покращання настрою та якості життя. Також не відзначено достовірного покращання когнітивних функцій у всій групі пацієнтів, але встановлено деяку користь від лікування в окремих осіб.

Peter A. Arnett et al. дослідили, що у пацієнтів з розумово активним стилем життя виявляються добрі показники при вивченні здатності до навчання і пам'яті, навіть якщо вони мають більший об'єм ураження мозку. У хворих, які мають знижену розумову щоденну активність, відзначається гірша здатність до навчання та порушення пам'яті в групі з більшим ураженням головного мозку ніж в тій, яка має менший об'єм ураження [21]. Можна припустити, що пацієнти з більшою щоденною

розумовою активністю мають більший когнітивний резерв. Це, можливо, пояснює різний когнітивний дефіцит на початку хвороби, і дає можливість пацієнтам займатись розумовою працею та покращувати когнітивні функції.

Існують рекомендації хворим на РС з когнітивними порушеннями проходити когнітивну реабілітацію, мовну терапію, терапію зайнятості чи нейропсихологічне консультування [9], незважаючи на те, що в деяких дослідженнях була виявлена користь від неї [5, 25], а в інших роботах не виявлено якогось покращання [5].

З аналізу даних літератури можна зробити висновок, що патогенетичне лікування є основним напрямком в терапії когнітивних порушень при РС. Перспективними в цьому відношенні є також інгібітори ацетилхолінестерази, особливо донепезил, хоча немає однозначних даних щодо ефективності цієї групи препаратів. Тяжко оцінити вплив нейропсихологічної реабілітації на когніцію через наявність методологічних труднощів. Інтерпретація результатів досліджень також є утрудненою внаслідок ефекту звикання до тестів.

Нові дослідження в цій галузі є надзвичайно потрібними. Важливими є розробка коротких батареї тестів для скринінгу пацієнтів з когнітивними розладами, ідентифікація предикторів когнітивного зниження при відборі пацієнтів для раннього лікування, дослідження впливу специфічного та патогенетичного лікування на когніцію, використання реабілітаційних методик.

Список літератури

1. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при рассеянном склерозе / [Н. Ф. Булдакова, Б. Т. Мугутдинова, В. В. Овчаров и др.] // Consilium Medicum. Неврология. — 2007. — Т. 9. — № 8. — С. 44—56.
2. Бучакчийська Н. М. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз / Н. М. Бучакчийська, А. В. Демченко // Міжнародний неврологічний журнал. — 2007. — Т. 11, вип.1. — С. 36—41.
3. Попова Е. В. Факторы, определяющие качество жизни больных ремитирующей формой рассеянного склероза / Е. В. Попова // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — № 4. — С. 77—80.
4. Тринитатский Ю. В. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом и их коррекция / Ю. В. Тринитатский, А. А. Лемешевская // Клиническая неврология. — 2007. — № 2. — С. 27—30.
5. Chiaravallotti Nancy D. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе / Nancy D. Chiaravallotti, John DeLuca // The Lancet neurology Ukrainian edition. — 2009. — 2(11). — С. 34—49.
6. Шмид Т. Е. Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе / Т. Е. Шмид // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — № 9. — С. 54—56.
7. Amato MP. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? / M. P. Amato, E. Portaccio, V. Zipoli // J. Neurol Sci. — 2006. — 245(1—2). — P. 183—186.
8. Amato M. P. Clinical management of cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of current evidence / M. P. Amato, V. Zipoli // The international MS Journal. — 2003. — 10(3). — P. 73—83.
9. Arnason Barry. Cognition in Multiple Sclerosis / Barry Arnason, Sten Fredrikson // Proceedings of the MS Forum Modern Management Workshop. Budapest, March 2008. — P. 52.
10. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? / [C. Christodoulou, W. S. MacAllister, N. A. McLinskey, L. B. Krupp] // CNS Drugs. — 2008. — 22(2). — P. 87—97.
11. Comi G. Effects of disease modifying treatments on cognitive dysfunction in multiple sclerosis / G. Comi // Neurol Sci. — 2010. — 31(Suppl 2). — P. S261—4.
12. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis / A. Feinstein // Can J. Psychiatry. — 2004. — 49. — P. 157—163.

13. Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis / [O. Fernandez, M. Guerrero, C. Mayorga et al.] // *J. Neurol.* — 2002. — 249. — P. 1058—62.
14. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis / [J. Fisher, R. Priore, L. Jacobs et al.] // *Ann Neurol.* — 2000. — 48. — P. 885—92.
15. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis / [M. Geisler, M. Sliwinski, P. Coyle et al.] // *Arch Neurol.* — 1996. — 53. — P. 185—188.
16. Quality of life in multiple sclerosis: effects of current treatment options / [O. Kargiotis, A. Paschali, L. Messinis, P. Papathanasopoulos] // *Int Rev Psychiatry.* — 2010. — 22(1). — P. 67—82.
17. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial / [L. B. Krupp, C. Christodoulou, P. Melville et al.] // *Neurology.* — 2004. — 63(9). — P. 1579—85.
18. Evaluation of cognitive intervention for people with multiple sclerosis / [N. B. Lincoln, A. Dent, J. Harding, et al.] // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2002. — 72. — P. 93—98.
19. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial / [J. Lovera, B. Bagert, K. Smoot et al.] // *Mult. Sclerosis.* — 2007. — 13. — P. 376—85.
20. Memantine trial for cognitive impairment in multiple sclerosis / [J. Lovera, E. Frohman, T. Brown, et al.] // *Pubmed PMID.* — 2010. — 20483885.
21. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: the effect of pharmacological interventions / [E. Lyros, L. Messinis, S. G. Papageorgiou, P. Papathanasopoulos] // *Int Rev Psychiatry.* — 2010. — 22(1). — P. 35—42.
22. Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis / [L. Messinis, M. H. Kosmidis, E. Lyros, P. Papathanasopoulos] // *ibid.* — 2010. — 22(1). — P. 22—34.
23. Patti F. Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis / F. Patti, C. Leone, E. D'Amico // *Neurol Sci.* — 2010. — 31(Suppl 2). — P. S265—9.
24. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy / [L. Pelosi, J. M. Geesken, M. Hooly, et al.] // *Brain.* — 1997. — 120. — P. 2039—58.
25. Pierson SH. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis / S. H. Pierson, N. Griffith // *Behav Neurol.* — 2006. — 17(1). — P. 53—67.
26. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings / [M. R. Piras, I. Magnano, E. D. Canu et al.] // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2003. — 74. — P. 878—85.
27. Porcel J. Anticholinesterases in the treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis / J. Porcel, X. Montalban // *J. Neurol Sci.* — 2006. — 245(1—2). — P. 177—81.
28. Rogers J. M. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations / J. M. Rogers, P. K. Paneggers // *J. Clin Neurosci.* — 2007. — 14. — P. 919—927.
29. Cognitive therapy for multiple sclerosis: a preliminary study / [D. Rodgers, K. Khoo, M. Maceachen, et al.] // *Altern Ther Health Med.* — 1996. — 2. — P. 70—74.
30. BrainStim — Wirksamkeit eines neu entwickelten kognitiven Trainingsprogramms bei MS / [A. Vogt, L. Kappos, M. Stocklin et al.] // *Neurologie und Rehabilitation.* — 2008. — 14(2). — P. 93—101.

Надійшла до редакції 13.09.2012 р.

С. Я. Кирилук

Львовская областная клиническая больница (г. Львов)

Современный взгляд на лечение когнитивных нарушений при рассеянном склерозе (Обзор литературы)

В статье представлены данные о лечении когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом. Иммуномодифицирующие препараты оказывают положительное влияние на когнитивный дефицит при РС. Не установлено достоверного улучшения лечения препаратами для симптоматической терапии когнитивных нарушений. Нейропсихологическая реабилитация улучшает ментальные функции у пациентов с РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, лечение, когнитивная реабилитация, иммуномодифицирующие средства, ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

S. Ya. Kyrylyuk

Lviv regional clinical hospital (Lviv)

Modern views on the treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis (Review of literature)

The data on the treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis are present. Disease-modifying agents for multiple sclerosis have a positive impact on cognitive deficits. Significant improvement in the treatment of drugs for symptomatic treatment of cognitive disorders have been not detected. Neuropsychological rehabilitation improves mental function in patients with multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, treatment, cognitive rehabilitation, disease-modifying agents, acetylcholinesterase inhibitors.