

ÚČINNOST A SNÁŠENLIVOST GALANTAMINU V LÉČBĚ ALZHEIMEROVY NEMOCI

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D.¹, MUDr. Klára Látalová¹, RNDr. Ing. Karel Chroust, Ph.D.²

¹Psychiatrická klinika LF UP a FN Olomouc

²Přírodovědecká fakulta MU Brno

Autoři prezentují roční otevřené sledování účinnosti a snášenlivosti galantaminu v léčbě Alzheimerovy nemoci u ambulantních pacientů. Hodnoceny byly kognitivní funkce, aktivity denního života a výskyt vedlejších účinků. Do sledování bylo zařazeno 27 pacientů (20 žen, 7 mužů), 13 pacientů bylo ve věku 74 let a méně, 14 nemocných bylo ve věku vyšším než 74 let. Roční sledování dokončilo 20 nemocných půlroční sledování všech 27 nemocných. Důvodem vyřazení byla ve všech případech progresse onemocnění spojená s následnou s dlouhodobou hospitalizací, nikoliv vedlejší účinky. Autoři dále rozlišují a popisují skupinu respondentů a non-respondentů, vyjadřují se k možnosti predikace účinnosti léčby. Sledování prokázalo dobrou účinnost a snášenlivost v léčbě galantaminem.

Klíčová slova: Alzheimerova demence, inhibitory cholinesteráz, galantamin.

Neurol. pro praxi, 2006; 5: 276–281

Úvod

Účinná a bezpečná léčba demence je stále předmětem diskuzí (7, 9, 15). Inhibitory cholinesteráz představují spolu s blokátorem glutamátových receptorů významný posun této oblasti. Existuje řada kontrolovaných dvojité slepých studií, které hodnotí účinnost i snášenlivost těchto léků (1, 3, 5, 8, 13, 14). Problémem je však nejenom léčba, ale i vlastní diagnostika Alzheimerovy demence (AD) v rutinní praxi. I ve vyspělých zemích je správně diagnostikováno nanejvýše 50 % nemocných, z nich 50 % je poskytnuta léčba. Z těchto nemocných pouze 50 % dostává inhibitory cholinesteráz

(je tedy správně léčeno), ale v průměru pouze po dobu 200 dní, a to u nemoci, která trvá 7 až 10 let (10, 18).

Cílem našeho sledování bylo odpovědět na otázku účinnosti a snášenlivosti galantaminu v dlouhodobé léčbě, a to za otevřených podmínek, které jsou prakticky shodné s běžnou praxí. Zvolili jsme roční sledování, u něhož předpokládáme větší výpočetní hodnotu a vyšší přiblížení se potřebám praxe. Část pacientů pokračuje dále ve studii.

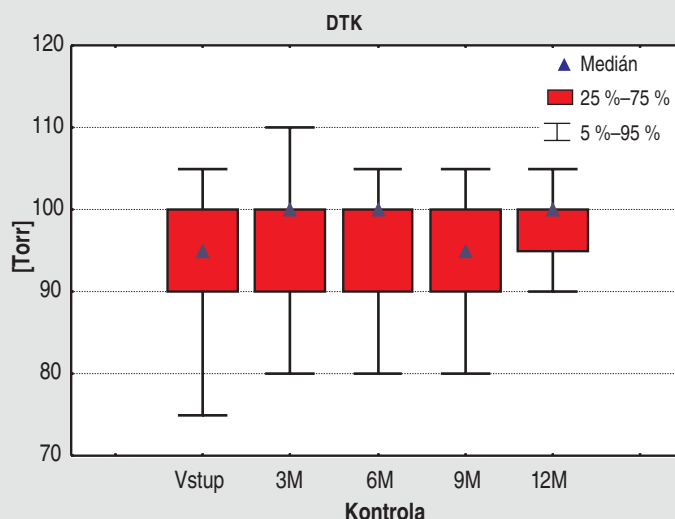
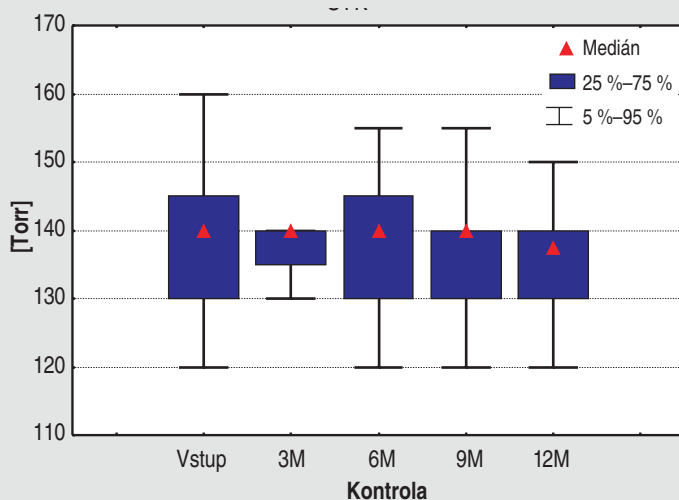
Opakujeme tři základní očekávání, která bychom měli mít při léčbě demenčního pacienta (7, 12, 16, 22):

- zlepšení jeho stavu
- nebo udržení dosavadního stavu nemocného
- nebo zhoršení stavu s menší progresí, než jaké jsou předpoklady (zhoršení o více než 2 body MMSE (Mini Mental-State Examination – diagnostická kognitivní škála k vyšetřování demence) během jednoho roku).

Metodika

Do sledování byli zařazeni ambulantní pacienti z gerontopsychiatrické poradny Psychiatrické kliniky v Olomouci. Tito nemocní nebyli dříve hospitalizováni pro diagnózu Alzheimerovy demence. Pří-

Graf 1. Krevní tlak v průběhu studie

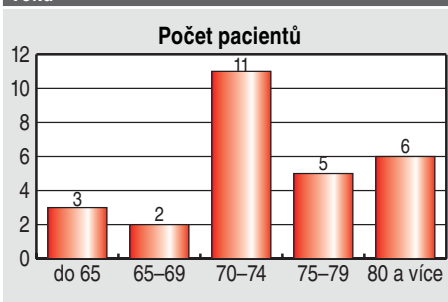


STK	Průměr	Medián	SD
Vstup [N = 27]	140,93	140	13,01
3M [N = 25]	138,40	140	9,65
6M [N = 25]	139,20	140	9,32
9M [N = 23]	136,74	140	8,99
12M [N = 20]	135,75	138	7,31

DTK	Průměr	Medián	SD
Vstup [N = 27]	93,74	95	7,11
3M [N = 25]	94,60	100	10,09
6M [N = 25]	93,20	100	12,32
9M [N = 23]	94,52	95	5,78
12M [N = 20]	96,99	100	5,48

Změny STK a DTK nebyly signifikantní (P = 0,425 resp. 0,232).

Tabulka 1. Rozdělení souboru pacientů podle věku



padná hospitalizace či umístění v ústavu z důvodu AD v průběhu sledování znamenalo vyřazení ze studie pro progresi stavu. Diagnóza Alzheimerovy demence byla stanovena na základě komplexního psychiatrického vyšetření a NINCDS-ADRDA kritérií (2, 5, 6), provedeno bylo CT mozku. Pro posouzení účinnosti byly hodnoceny kognitivní funkce a aktivity denního života. K hodnocení kognitivních funkcí byla použita škála MMSE (2, 6), proveden byl rovněž Test hodin (2). Aktivity denního života byly hodnoceny škálou DAD (delayed afterdepolarization – abnormální sekundární depolarizace) (2, 6). MMSE a Test hodin byly hodnoceny lékařem, DAD příbuzným (pečovatelem), který s pacientem žije.

K hodnocení snášenlivosti byly sledovány změny krevního tlaku a pulzu, hmotnost, byly zaznamenány spontánní stesky pacienta/pečovatele na nežádoucí účinky v průběhu léčby. Aktivními dotazy bylo pátráno po předpokládaných vedlejších účincích – bolestech hlavy, závratích, únavě, poruchách spánku, gastrointestinálních potížích.

Nemocní byli před zařazením do studie hodnoceni v rámci skríninku v den zahájení léčby, následně v intervalu 3 měsíců (konec 3., 6., 9. a 12. měsíce). Vedlejší účinky byly sledovány navíc v průběhu prvního a druhého měsíce v intervalu 14 dnů, dále v den plánovaných kontrol.

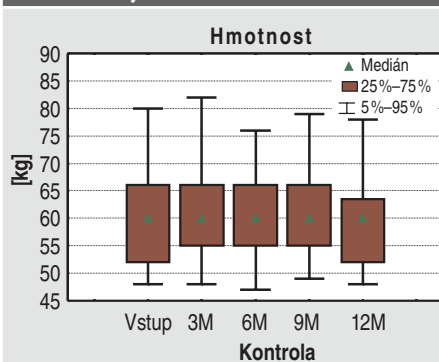
Do sledování byly zařazeni nemocní s diagnózou Alzheimerovy nemoci v rozmezí MMSE 16–20 bez závažné tělesné choroby včetně hypertenze.

Soubor a medikace

Do sledování bylo zařazeno 27 pacientů (20 žen, 7 mužů). 13 pacientů bylo ve věku 74 let a méně, ve věku vyšším než 74 let. Rozdělení věkových kategorií ukazuje tabulka 1. U 25 nemocných byl podán galantamin jako první inhibitory cholinesteráz (ICHE), ve dvou případech šlo o převedení z donepezilu.

Medikace – podáván byl galantamin, který byl titrován – první měsíc 8 mg rozdělených do 2 denních dávek, od počátku druhého měsíce 16 mg. Žádné jiné psychofarmakum nebylo podáváno, výjimkou bylo hypnotikum (zolpidem) na přechodnou dobu. Zcela kontraindikována byla antidepresiva, antipsychotika i benzodiazepiny.

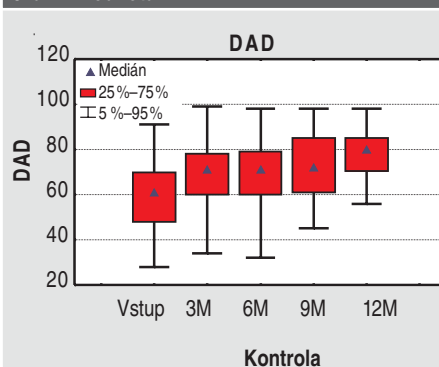
Graf 2. Změny hmotnosti



Hmotnost	Průměr	Medián	SD
Vstup [N = 27]	61,26	60	9,33
3M [N = 27]	61,15	60	8,92
6M [N = 27]	60,48	60	8,82
9M [N = 23]	61,26	60	8,83
12M [N = 20]	60,00	60	9,56

Změny hmotnosti nebyly signifikantní ($P = 0,992$).

Graf 4. Hodnota DAD



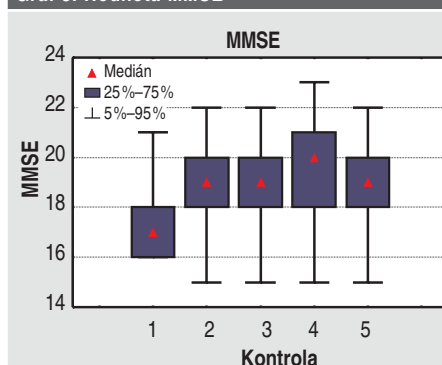
DAD	Průměr	Medián	SD
Vstup [N = 27]	59,52	61	14,59
3M [N = 27]	68,59	71	13,97
6M [N = 27]	66,04	71	18,67
9M [N = 23]	70,61	72	21,50
12M [N = 20]	77,00	80	13,96

Nárůst hodnoty DAD byl v průběhu sledování signifikantní ($P = 0,002$).

Výsledky

Sledování dokončilo 20 nemocných (74%). Půlroční sledování dokončilo všech 27 nemocných. K vyřazení docházelo až po uplynutí 6 měsíců – do 9. měsíce byli vyřazeni 4 nemocní, do 12. měsíce další tři. Důvodem vyřazení byla ve všech případech progresse onemocnění spojená s dlouhodobou hospitalizací. Výskyt vedlejších účinků byl nízký – v prvních dnech po nasazení a po zvýšení dávky se objevila nejčastěji nauzea, závratě a bolest hlavy. Týkaly se jedné čtvrtiny až jedné třetiny nemocných, nevyžádaly si žádnou farmakologickou korekci, nebylo ani potřeba redukovat dávku galantaminu. Vedlejší účinky nebyly důvodem vyřazení u žádného nemocného. Krevní tlak se v průběhu sledování významně neměnil (graf 1). Změny hmot-

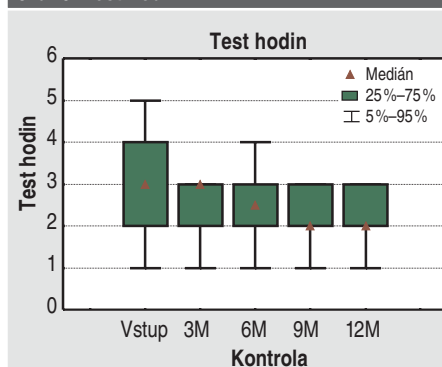
Graf 3. Hodnota MMSE



MMSE	Průměr	Medián	SD
Vstup [N = 27]	17,33	17	1,52
3M [N = 27]	18,59	19	1,69
6M [N = 27]	18,37	19	2,63
9M [N = 23]	18,91	20	2,73
12M [N = 20]	18,70	19	2,39

Nárůst hodnoty MMSE byl v průběhu sledování signifikantní ($P = 0,011$).

Graf 5. Test hodin



Test hodin	Průměr	Medián	SD
Vstup [N = 27]	3,19	3	1,18
K3 [N = 24]	2,92	3	1,25
K6 [N = 26]	2,62	3	1,29
K9 [N = 23]	2,78	2	1,31
K12 [N = 19]	2,58	2	1,22

Pokles parametru Test hodin nebyl v průběhu sledování signifikantní ($P = 0,645$).

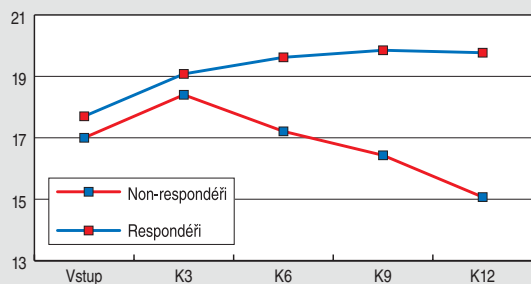
nosti celého souboru nebyly v průběhu sledování signifikantní (graf 2).

Při hodnocení celého souboru hodnota MMSE v průběhu sledování statisticky významně stoupla z počáteční 17,3 na 18,7 na konci studie (graf 3). Hodnota DAD rovněž statisticky významně stoupla z 59,5 na 77 (graf 4). Test hodin vykazoval na počátku patologické hodnoty, změny v průběhu nebyly statisticky významné (graf 5).

Hodnocení respondentů/non-respondentů.

Jako respondenti byli hodnoceni ti nemocní, kteří se během ročního sledování zlepšili, zůstali beze změny nebo došlo ke zhoršení v MMSE maximálně o 2 body. Podle tohoto kritéria bylo po 12 měsících

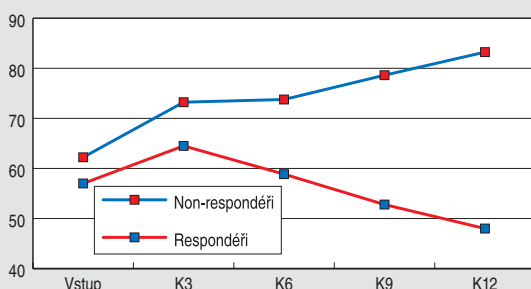
Graf 6. Hodnota MMSE na konci 12. měsíce léčby



MMSE	Respondéři [N = 13]			Non-respondéři [N = 14]			Statist. signifikance mezi respondéry a non-respondéry
	Průměr	Medián	SD	Průměr	Medián	SD	
Vstup	17,70	17	1,55	17,00	16	1,47	P = 0,102
K3	19,08	19	1,38	18,14	18	1,88	P = 0,076
K6	19,62	19	1,12	17,21	17	3,12	P = 0,008
K9	19,85	20	1,21	16,43	15	3,69	P = 0,002
K12	19,77	19	1,24	15,07	14	2,62	P < 0,001

Nárůst MMSE u respondérů byl signifikantní ($P < 0,001$). Pokles MMSE u non-respondérů byl signifikantní ($P = 0,011$). Rozdíl hodnot mezi oběma skupinami byl při K6, K9 a K12 signifikantní.

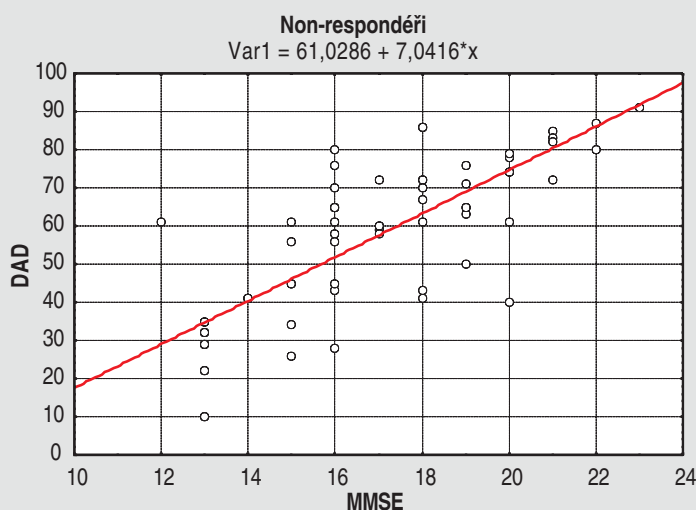
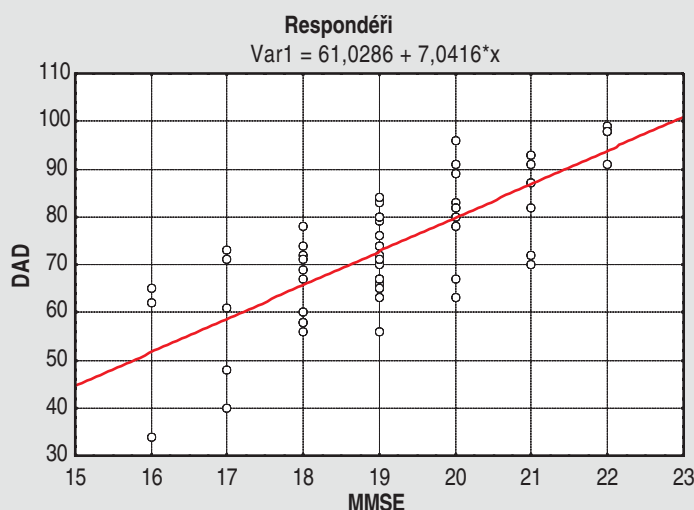
Graf 7. Hodnota DAD na konci 12. měsíce léčby



DAD	Respondéři [N = 15]			Non-respondéři [N = 12]			Statist. signifikance mezi respondéry a non-respondéry
	Průměr	Medián	SD	Průměr	Medián	SD	
Vstup	62,23	65	14,90	57,00	60	14,37	P = 0,181
K3	73,00	72	11,88	64,50	64	14,91	P = 0,057
K6	73,77	74	11,81	58,86	58	21,29	P = 0,017
K9	78,62	80	11,84	52,79	53	25,69	P = 0,002
K12	83,23	82	8,96	48,00	45	22,17	P < 0,001

Nárůst DAD u respondérů byl signifikantní ($P < 0,001$). Pokles DAD u non-respondérů byl signifikantní ($P = 0,019$). Rozdíl hodnot mezi oběma skupinami byl při K6, K9 a K12 signifikantní.

Graf 8. Vztah mezi změnou kognitivních funkcí a aktivitami denního života



Spearmanův korelační koeficient u respondérů mezi MMSE a DAD ($R = 0,831$) byl signifikantní ($P < 0,001$). Spearmanův korelační koeficient u non-respondérů mezi MMSE a DAD ($R = 0,831$) byl signifikantní ($P < 0,001$).

13 pacientů respondentů a 14 non-respondentů. Máme-li se vyjádřit k možnosti predikce účinnosti léčby, pak rozhodující je hodnota MMSE na konci 6. měsíce léčby (graf 6). Při této kontrole byl rozdíl v MMSE mezi respondenty a non-respondenty signifikantně významný. Non – respondenti měli hodnotu stejnou či nižší jako při počátku sledování, respondenti měli MMSE významně lepší. Obdobně je tomu při hodnocení DAD. Rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný při kontrole 6. měsíc (graf 7).

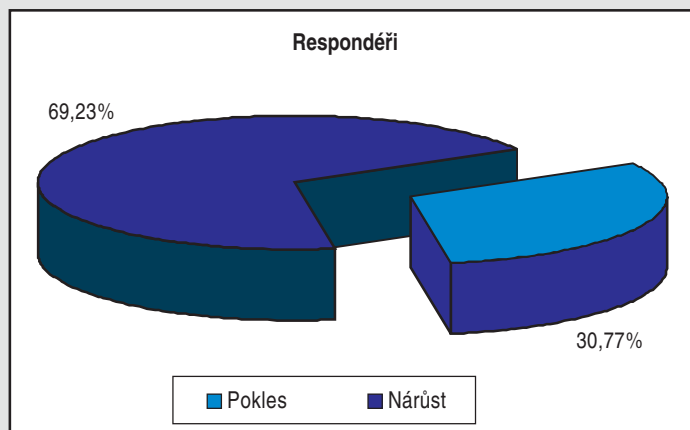
Hodnotíme-li vzájemnou korelaci mezi změnou kognitivních funkcí a aktivitami denního života (škály MMSE a DAD), pak zjišťujeme, že ve skupině respondentů i non-respondentů byl korelační koeficient signifikantně významný (graf 8).

Pokud jde o porovnání hmotnosti ve skupině respondentů non-respondentů, pak mezi respondenty bylo signifikantně více těch, kteří neztráceli na váze, u non-respondentů naopak – bylo zde signifikantně více těch, kteří na váze ztráceli (grafy 9, 10).

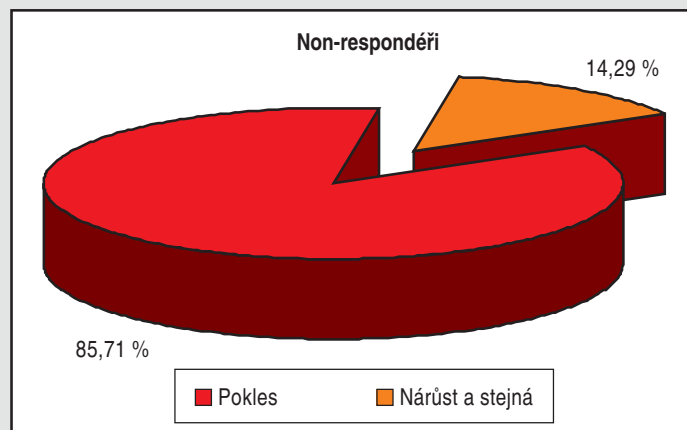
Diskuze

V ročním otevřeném sledování byla prokázána dobrá účinnost i snášenlivost galantaminu. Šlo o otevřenou studii za standardních podmínek běžné praxe. Ta byla relativně dlouhá a provedená s poměrně velkým souborem nemocných už i vzhledem k tomu, že nebyla multicentrická. Prakticky všechny placebem kontrolované studie jsou dnes půlroční, delší s tímto designem nejsou vhodné zejména z hlediska etického (6, 11, 22). Otevřené nebo aktivní

Graf 9. Hmotnost pacientů: respondéři / non-respondéři



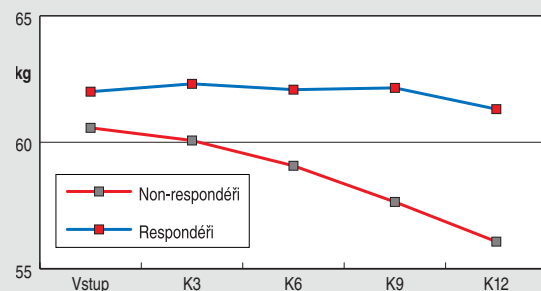
U 4 pacientů (30,77%) poklesla hmotnost.
U 9 pacientů (69,23%) narostla nebo zůstala hmotnost stejná.



U 12 pacientů (85,71%) poklesla hmotnost.
U 2 pacientů (14,29%) narostla nebo zůstala hmotnost stejná.

Rozdíl v počtu pacientů s poklesem hmotnosti v obou skupinách a v počtu pacientů s nárůstem nebo setrvalou hmotností byl signifikantní ($P = 0,021$).

Graf 10. Hmotnost pacientů – vývoj v čase



Hmotnost	Respondéři [N = 15]			Non-respondéři [N = 12]			Statist. signifikance mezi respondéry a non-respond.
	Průměr	Medián	SD	Průměr	Medián	SD	
Vstup	62,00	61	9,26	60,57	59	9,68	$P = 0,349$
K3	62,31	62	7,48	60,07	58	10,24	$P = 0,261$
K6	62,08	64	7,01	59,00	57	10,27	$P = 0,185$
K9	62,15	62	7,74	57,64	55	9,90	$P = 0,099$
K12	61,31	61	7,51	56,07	54	9,95	$P = 0,067$

Pokles hmotnosti u respondérů nebyl signifikantní.
Pokles hmotnosti u non-respondérů byl signifikantní ($P = 0,003$).
Rozdíl hodnot mezi oběma skupinami nebyl signifikantní.

látkou kontrolované studie jsou i delší než půlroční (19, 22).

V našem souboru došlo k signifikantnímu zlepšení, jak podle škály MMSE, tak i ve škále DAD. Tyto výsledky MMSE korespondují s předpoklady a publikovanými daty týkajícími se inhibitorů cholinesteráz i galantaminu (1, 13, 14, 20). Rovněž dobrá snášenlivost při zachování titračního schématu byla očekávána (13, 20).

K zajímavým zjištěním jsme došli při rozdělení souboru na respondenty a non-respondenty. Rozdíl v těchto dvou skupinách byl signifikantní od 6. měsíce léčby, a to jak při hodnocení kognitivních funkcí, tak aktivit denního života. Kontrola v 6. měsíci má dle našich výsledků predikční hodnotu – non-respondenti byli po 6 měsících léčby přibližně na úrovni počáteční či horší, a to jak podle MMSE, tak i podle škály DAD. To je zjištění, které je předmětem řady diskuzí a které mimo jiné potvrzuje, že hodnotit úspěšnost léčby demence je správné až v náležitém časovém intervalu, podle našich výsledků po šesti měsících (6, 16, 19).

Změny v MMSE korelují se změnami v DAD škále, to znamená, že změny kognitivních funkcí při léčbě galantaminem jsou v přímé závislosti se změnami

v aktivitách denního života. Jde o zjištění, které pozitivně přispívá do diskuzí o účinnosti kognitivní funkce (3, 4, 7, 10, 12).

V naší studii jsme popsali prokazatelné zlepšení v hodnocení aktivit a denního života. Je třeba zdůraznit, že ke zlepšení došlo při monoterapii galantaminem. S výjimkou příležitostně podaného hypnotika nebyla indikována žádná jiná psychofarmaka, zlepšení ve škále DAD je tudíž výsledkem působení podaného kognitiva, jak je některými autory předpokládáno (8, 11, 22).

Test hodin podle našeho zjištění má hodnotu pouze skříňkovou, pro hodnocení průběhu léčby se nehodí, neboť nevykazuje žádnou dynamiku. Tento fakt je v souladu s posláním tohoto testu, který má své místo při včasném zachytu demenčních nemocných v denní praxi lékařů první linie (2, 5, 6).

Mezi respondenty bylo signifikantně více těch, kteří neztráceli na váze, u non-respondentů naopak – bylo zde signifikantně více těch, kteří na váze ztráceli. Tento nálezní otevírá velmi široké téma poruch výživy u demenčních nemocných, které jsou často nesprávně považovány za druhořadé (3, 7, 17). Otázkou

je primární či sekundární vliv kognitiv na tento jev (22). Této otázce budeme věnovat samostatný článek.

Závěr

V ročním sledování byla prokázána dobrá účinnost a snášenlivost galantaminu při léčbě Alzheimerovy demence. Studii dokončilo 74 % nemocných, 48 % z nich byli respondenti. V celém souboru došlo ke zlepšení jak ve škále MMSE, tak i DAD. Galantamin tudíž vedl jak ke zlepšení kognitivních funkcí, tak i aktivit denního života. Tyto změny jsou ještě významnější ve skupině respondentů. Změny kognitivních funkcí i aktivit denního života spolu navzájem korelovaly. Vedlejší účinky nebyly důvodem vyřazení, krevní tlak ani hmotnost se v průběhu sledování neměnily. Kontrola po 6 měsících léčby vykazovala predikční hodnotu pro rozdělení souboru na respondenty a non-respondenty.

doc. MUDr. Vladimír Pidman, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF UP a FN
775 20 Olomouc, I. P. Pavlova 6
e-mail: vpiderman@fnol.cz

Literatura

1. Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza, Vellas B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Current medical research and opinion* 2002; 3 (18): 129–138.
2. Burns A, Craig S, Lawlor B. *Assesment scales in old age psychiatry*. London: Martin Dunitz 1999. 302 p.
3. Bryant J, Clegg A, Nicholson T et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmin and galantamin for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–137.
4. Cummings JL. *The neuropsychiatry of Alzheimer disease and related dementias*. London: Martin Dunitz 2003. 312 p.
5. Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154–1166.
6. Gauthier S. Update on diagnostic methods, natural history and outcome variables in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9 (Suppl 3): 2–7.
7. Gauthier S. *Alzheimer's disease*. London: Martin Dunitz 2001. 386 p.
8. Giacobini E. *Cholinesterases and cholinesterase inhibitors*. London: Martin Dunitz 2000. 270 p.
9. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *UCP* 2002; 12 (Suppl): 45–63.
10. Green RC. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other dementias. *Caddo: Professional Communications Inc* 2005. 256 p.
11. Muller WE, Forstl H. Pharmacological and nonpharmacological approaches to the treatment of dementia. In: Henn FA, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H: *Contemporary psychiatry*. New York: Springer 2001: 35–46.
12. Pidman V, Bouček J. Dlouhodobá léčba demence. *Psychiat pro praxi* 2002; 4: 168–170.
13. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T et al. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with 6-month extension. The galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261–2268.
14. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633–638.
15. Reuben BD, Herr KA, Pacala JT et al. *Geriatric*. Malden: Blackwell Publishing Inc 2003. 240 p.
16. Růžicka E et al. *Diferenciální diagnostika a léčba demencí*. Praha: Galén 2003. 176 s.
17. Sobotka L et al. *Basics in clinical nutrition*. Praha: Galén 2000. 300 s.
18. Stahl SM. *Essential psychopharmacology. The prescriber's guide*. Cambridge: Cambridge University Press 2005. 572 p.
19. Weiner MF, Lipton AM. *Dementias. Diagnosis, treatment and research*. 3-rd. Edition. Washington: American Psychiatric Publishing Inc 2003. 574 p.
20. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. BMJ* 2000; 321: 1445–1449.
21. Yudofsky SC, Hales RE. *Essentials of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Arlington: American Psychiatric Publishing Inc 2004. 754 p.
22. Zurag EG. New treatments of alzheimer's disease: a review. *A Drug Benefit Trends* 2001; 13: 27–40.