

Doporučené postupy pro terapii Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí

MUDr. Kateřina Sheardová¹, doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.², MUDr. Robert Rusina³, MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.⁴, MUDr. Vladimír Líněk, CSc.⁵, MUDr. Pavel Rössner⁶, doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.¹ za Sekci kognitivní neurologie České neurologické společnosti ČLS JEP

¹1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

²Neurologická klinika 2. LF UK, FN Motol, Praha

³Neurologická klinika FTN a IPVZ, Praha

⁴Neurologická klinika 3. LF UK, FN Královské Vinohrady a PCP, Praha

⁵Neurologická klinika 1. LF, VFN, Praha

⁶Neurologické oddělení, Nemocnice s poliklinikou v Novém Jičíně

Tato doporučení byla vytvořena pro potřebu praktických neurologů, geriatrů, psychiatrů a dalších specialistů zabývajících se péčí o nemocné s demencí. Práce se opírá o vědecky podložené postupy léčby, které vychází především z dvojité slepých placebem kontrolovaných studií a metaanalýz. Předkládáme doporučení pro terapii Alzheimerovy nemoci, vaskulární demence, Parkinsonovy nemoci s demencí a demenci s Lewyho tělisky. Materiál by měl vést k racionálnímu a efektivnímu postupu léčby nejčastějších typů demence.

Klíčová slova: demence, Alzheimerova nemoc, postupy léčby, iAChE.

Treatment guidelines for Alzheimer's disease and other dementias

These guidelines have been developed to assist practical neurologists, geriatricians, psychiatrists, and other specialists involved in the care of patients with dementia. The paper is grounded on scientifically based treatment procedures that are mainly based on double-blind, placebo-controlled studies and meta-analyses. We present the guidelines for the treatment of Alzheimer's disease, vascular dementia, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. These guidelines should result in rational and effective treatment procedures in the most common types of dementia.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, treatment procedures, ACE inhibitors.

Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 28–31

Text vychází z původních doporučení kognitivní sekce ČNS (Sheardová et al., 2007), plné znění lze také nalézt na webových stránkách této společnosti www.kognice.cz.

Současná doporučení pro léčbu Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí vycházejí z medicíny založené na důkazech, tedy ze studií dvojité slepých placebem kontrolovaných, které potvrdily účinnost léčivého přípravku. Zatím není k dispozici žádná kauzální terapie tohoto neurodegenerativního onemocnění, pouze léky ovlivňující průběh onemocnění.

Inhibitory acetylcholinesterázy

První skupina léků schválených pro terapii AN vychází z tzv. cholinergní hypotézy. U Alzheimerovy nemoci, ale i u jiných demencí dochází k progredující ztrátě cholinergních neuronů v ncl. basalis Meynerti. Dochází zde k postižení všech částí cholinergního systému snížením hladin acetylcholinu (ACh), cholinacetyltransferázy, pomocí které je ACh

syntetizován, a také k úbytku acetylcholinesterázy (AChE), pomocí které je ACh odbouráván po vyloučení do synaptické štěrby. Právě na inhibici AChE je cílena současná moderní terapie, jelikož je lépe snášena než přímá terapie agonisty ACh, navíc podporuje přirozené fázické uvolňování ACh.

- V současnosti jsou v ČR dostupné 3 inhibitory AChE (iAChE) – donepezil, rivastigmin a galantamin.
- Účinnost iAChE byla prokázána mnoha randomizovanými placebem kontrolovanými studiemi. (Raskin et al., 2000; Seltzer et al., 2004).
- Nejúčinnější v terapii lehké a středně těžké demence (NICE 2006).
- Pomalejší progresi symptomů až 5 let po nasazení (Small et al., 2005).
- Zlepšují nejen kognitivní funkce a funkční stav pacientů, ale také příznivě ovlivňují poruchy chování a psychické příznaky a to ve všech stádiích demence (Feldman et al., 2001).

Memantin

Dalším lékem pro léčbu AN je memantin. Má odlišný mechanismus účinku než iAChE. Je nekompetitivním antagonistou glutamátových N-Metyl-D-Aspartátových (NMDA) receptorů. Blokuje jejich chronickou hyperaktivaci a tím i zvýšený apoptózu-indukující vtok vápníku do neuronů, což je považováno za jeden z patogene- netických mechanismů u AN. Dalším významným mechanismem je přímá kompetitivní inhibice nadměrně stimulovaných hipokampálních NMDA receptorů, čímž preparát snižuje míru „nespecifického šumu“ stínícího zpracovávání informace.

- Účinnost byla prokázána randomizovanými placebem kontrolovanými studiemi u středně těžké až těžké AN.
- V terapii lehké demence dosud žádná práce publikována nebyla.
- Efekt má lék jak v monoterapii (Reisberg et al., 2003)
- tak v kombinaci s donepezilem (Tariot et al., 2004).

K léčbě AN se zkoušela řada léků – ginkgo biloba, nesteroidní antirevmatika (NSA), vitamin E, estrogeny a statiny, Cerebrolysin, selegilin, nimodipin, piracetam. V současné době není dostatek důkazů potvrzujících jejich účinek v této indikaci.

Nadějně se jeví pouze substance standardního extraktu Ginkgo biloba, EGb761, jejíž složení není shodné ani zaměnitelné s jinými extrakty Ginkgo biloba. Účinek tohoto preparátu byl prokázán v mnoha placebem kontrolovaných dvojitě slepých studiích jak proti placebo, tak ve srovnání s účinkem iAChE (Mazza et al., 2006). V současnosti probíhají dvě dlouhodobé studie na velkém počtu pacientů, jejichž pozitivní výsledek by umožnil v budoucnu zařazení tohoto preparátu do standardní terapie léčby AN a vaskulárního kognitivního deficitu.

Doporučení pro terapii AN

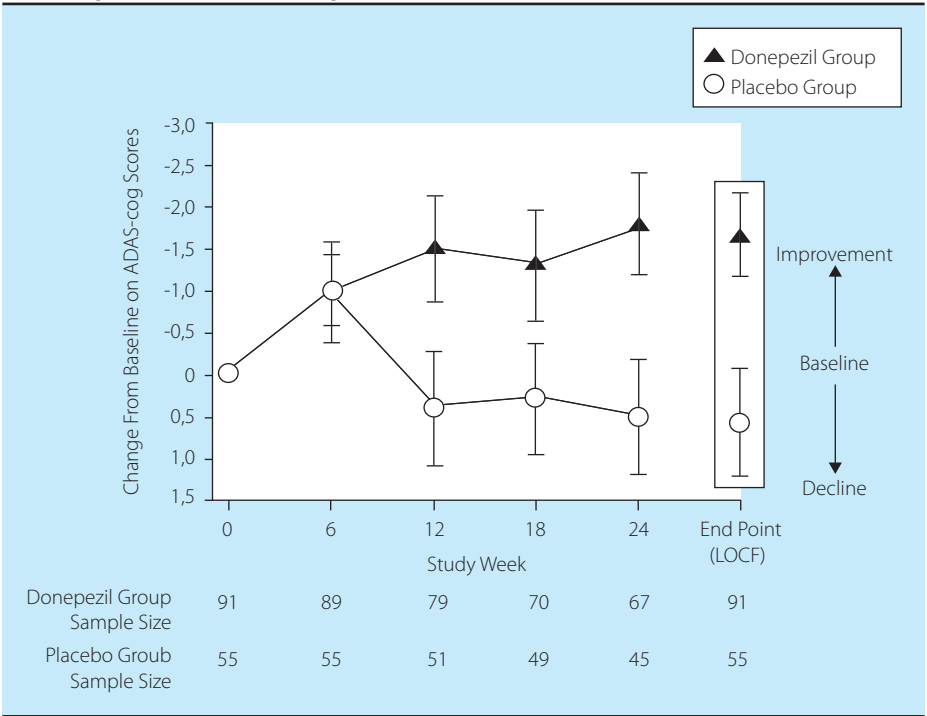
1. Nasazení terapie iAChE, jakmile je určena diagnóza.
2. U pacientů se středně těžkou až těžkou AN je možno zvážít nasazení memantinu v monoterapii či v kombinaci s iAChE.
3. V současné době není dostatek důkazů pro použití nootropik, extraktů ginkgo biloba či jiných vazoaktivních či tzv. neuroprotektivních preparátů v terapii AN.

Doporučení pro terapii vaskulární demence (VaD)

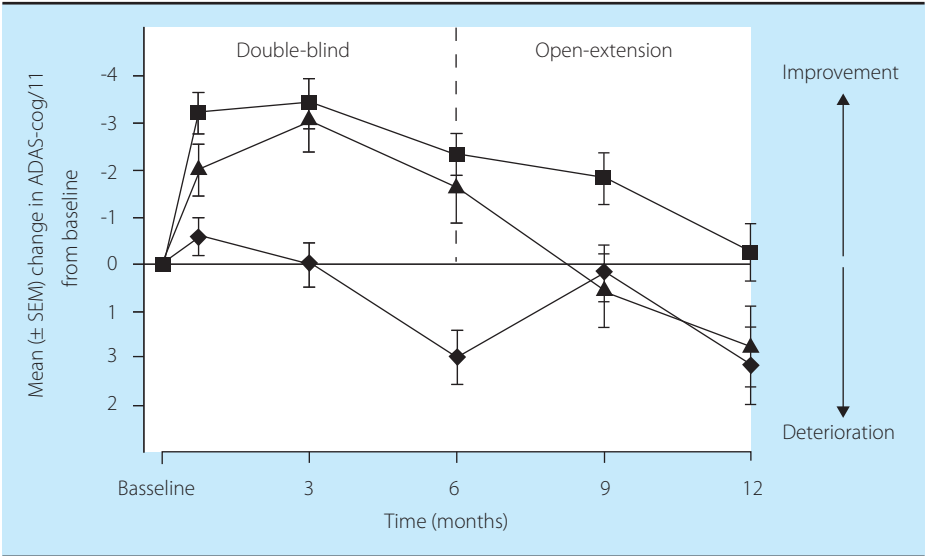
1. U pacientů s mírnou až středně těžkou VaD by mělo být zváženo nasazení iAChE, doporučení vychází z dvojitě slepých placebem kontrolovaných studií s donepezilem – (Black et al., 2003; Wilkinson et al., 2003).
2. Nejsou dostatečné podklady pro použití memantinu v léčbě VaD, ani pro použití ASA, ginkgo biloba, antagonistů kalciových kanálů nebo pentoxyfyllinu v této indikaci.
3. Měla by být zajištěna léčba cévních rizikových faktorů. Velmi důležitá je důsledná léčba hypertenze (snižování krevního tlaku u hypertoniků může snižovat riziko rozvoje demence ve vyšším věku) a interních onemocnění, které jsou u pacientů s VaD časté (Forette et al., 2002).

Nicméně je třeba mít na zřeteli, že vaskulární demence (dle platných NINDCS-AIREN kritérií) není homogenní skupinou – jinou efektivitu terapie lze např. očekávat u multiinfarktové demence a jinou u jediného stra-

Graf 1. Účinnost a dobrá tolerance iAChE vpočáteční fázi AN. Dávka donepezilu 5 mg/den prvních 6 týdnů, potom 10 mg/den verus placebo. Zlepšení nastalo po 12 i 24 týdnech v kognitivních i v globálních hodnotících škálách, referována dobrá tolerance (Seltzer et al., 2004). V grafu je znázorněna ± hlavní změna od výchozího kognitivního stavu (baseline), sledováno pomocí Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS-cog)



Graf 2. Důležité je nasazení terapie co nejdříve po stanovení diagnózy. Šestiměsíční dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie galantamin vs. placebo – 2 větve s galantaminem 24 mg/den a 32 mg/den a 1 větev s placebem. Další 6 měsíců otevřeně sledování – všechny 3 větve nasazený na 24 mg/den. Po 1 roce léčby skupiny nasazené od počátku jsou kognitivní funkce na úrovni výchozí hodnoty. Pacienti nasazení v pozdější fázi onemocnění již neprofitují z terapie tak jako pacienti včasné léčby. Snižovat dávku také není pro pacienty výhodné (Raskind et al., 2000). Graf znázorňuje ± hlavní změnu od baseline, sledováno pomocí ADAS-cog. (■ = galantamin 24 mg/galantamin 24 mg, ▲ = galantamin 32 mg/galantamin 24 mg, ◆ = placebo/galantamin 24 mg)

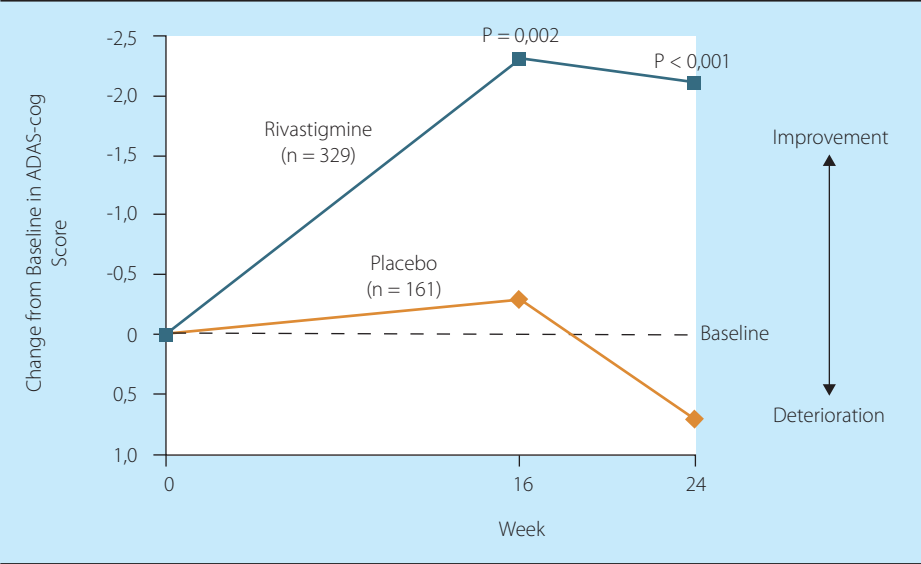


tegicky uloženého infarktu. Indikaci terapie by tedy vždy mělo předcházet pečlivé zhodnocení morfologických změn, patrných na zobrazovacích metodách v porovnání s klinickým a psychologickým obrazem konkrétního případu.

Doporučení pro léčbu Parkinsonovy choroby s demencí (PDD) a demenci s Lewyho tělisky (LBD)

1. U pacientů s PDD a LBD lze zvážít terapii iAChE, doporučení vychází z dvojitě slepé placebem kontrolované studie s rivastigminem (Emre

Graf 3. Terapie Parkinsonovy nemoci s demencí – studie s Rivastigminem (Emre et al., 2004). Prokázána účinnost rivastigminu na kognitivní funkce vč. exekutivních funkcí ale také na behaviorální projevy PDD. Míra efektu u PDD byla srovnatelná s efektem rivastigminu u AN. Graf znázorňuje ± hlavní změnu od baseline u pacientů s rivastigminem 24 mg/den a s placebem po dobu 24 týdnů. Sledováno pomocí ADAS-cog



- et al., 2004), který je již v této indikaci schválen k úhradě pojišťovnou v ČR.
2. Není dostatek důkazů pro použití memantinu v terapii PDD a LBD.

3. Klasická i atypická antipsychotika mohou vyvolat závažné nežádoucí účinky, a proto by měla být používána obezřetně.

Doporučení pro léčbu poruch chování a psychiatrických symptomů u demence

1. Vyloučit jinou organickou příčinu těchto symptomů.
2. Měla by být použita cílená nefarmakologická intervence např. zvýšené osvětlení přes den brání spánkové inverzi, kognitivní trénink, reminiscenční terapie, či tzv. „coping strategie“ pro léčbu halucinací s cílem uchování alespoň

Literatura

1. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323–2330.

2. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2509–2518.

3. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-

blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613–620.

4. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; Oct 14; 162(18): 2046–2052.

5. Mazza M, Capuano A, Bria P, et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 981–985.

6. Nice. Alzheimer's disease – donepezil, rivastigmine and galantamine. NICE Tehnology Appraisal Guidance – No 19. 2001 www.nice.org.uk (accessed February 24, 2006).

7. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261–2268.

8. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1333–1341.

9. Seltzer B, Zolnouni B, Nunez M, et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004.

10. Sheardová K, Hort J, Rusina R, et al. Za Sekci kognitivní neurologie České neurologické společnosti ČLS JEP. Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí, Čes. slov. neurol N. 2007; 70/103(5): 253–258.

11. Small GW, Kaufer D, Mendiondo MS, et al. Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *Int J Clin Pract* 2005.

12. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291: 317–324.

13. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479–486.

MUDr. Kateřina Sheardová
1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
sheardova@fnusa.cz