

Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších nemocí spojených s demencí

K. Sheardová, J. Hort, R. Rusina, A. Bartoš, V.
Línek, P. Rössner, I. Rektorová
za Sekci kognitivní neurologie České
neurologické společnosti ČLS JEP

- 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
- a vychází z revize EFNS guidelines

Cholinergní hypotéza

- Progredující ztráta cholinergních nn. v ncl. basalis Maynerti
- Postižení všech částí cholinergního systému
snížení ACh, ChAT, AChE, ale nárůst BuChE
- Kognitivní poruchy, pokles pozornosti a rychlosti zpracovávání informací, poruchy chování
- Terapie cílena na posílení aktivity zbývajícího cholinergního systému
- Inhibice synaptické cholinesterázy lépe snášena než přímá terapie agonisty, podporuje přirozené fazické uvolňování ACh

Léky (u nás dostupné)	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
Léčivé přípravky	Aricept (5, 10mg) Yasnal	Exelon (1,5, 3, 4,5, 6mg, nově náplasti 4,6mg/24h, 9mg/24h)	Reminyl (8, 16 , 24 mg cps.) Apo-Galant
Na trh	1997	1998	2000
Selektivita inhibice	Vysoká	vysoká (G1)	vysoká
NÚ časně - GIT Pozdní - arytmie	++ +	+++ +/-	++ +
Inhibované enzymy	AchE	AChE, BUCHE	AChE
Plasmatický poločas možnost akumulace	70h +++	1-2 h +	4-6h +
Metabolismus	Jat. Enzymy CYP450	Cílové enzymy	Jaterní enzymy CYP450
Možnost lék. interakcí	++	+	++
Účinná denní dávka	5-10 mg	6-12 mg	16-24 mg

Inglis, 2002, IJCP Supplement, The tolerability and safety of iAChE in the treatment of dementia.

Inhibitory acetylcholinesterázy (iAChE) - studie

- Účinnost prokázána mnoha randomizovanými placebem kontrolovanými studiemi.
- Nejúčinnější v terapii lehké a středně těžké demence
- Pomalejší progese symptomů až 5let po nasazení

Účinnost a dobrá tolerance iACHE v počáteční fázi AN

Dávka donepezilu 5mg 6 týdnů,
potom 10mg x placebo

Primárně hodnoceno ADAS – cog,
dále MMSE, CDR, patient global
assesment scale

Zlepšení po 12 i 24 týdnech ve
všech sledovaných škálách, dobrá
tolerance, výskyt vážných
nežádoucích účinků stejný jako v
placebo skupině

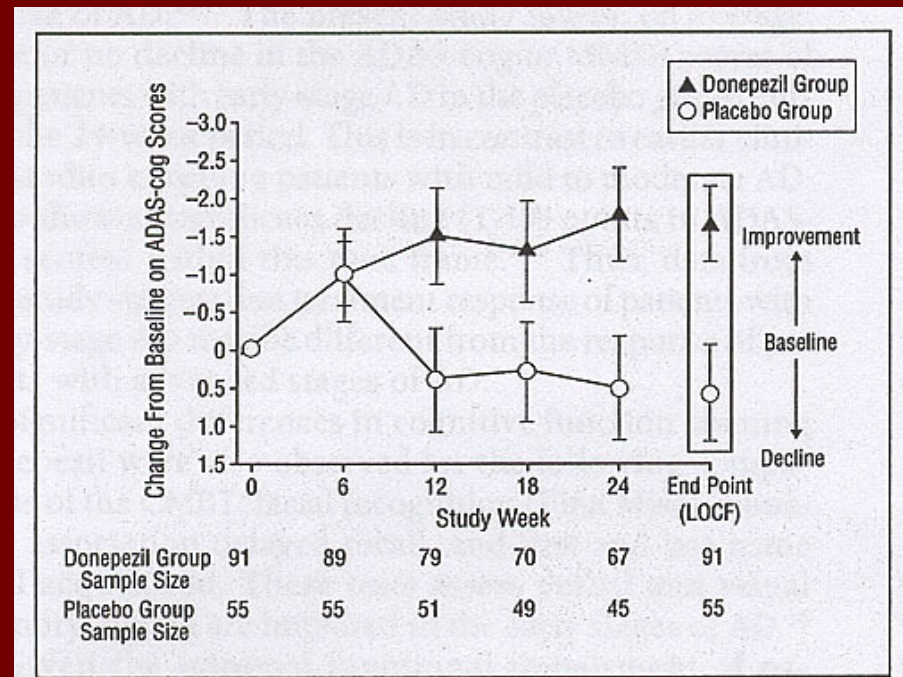


Figure 2. Mean±SE change from baseline through 24 weeks of treatment on the Alzheimer Disease Assessment Scale–cognitive subscale (ADAS-cog) total score for the donepezil and placebo groups. The difference between groups was as follows: $P=.03$ at week 12, $P=.008$ at week 24, and $P=.001$ at the end point. LOCF indicates last observation carried forward.

Důležité je nasazení terapie co nejdříve, pacienti nasazení v pozdější fázi onemocnění již neprofitují z terapie tak jako pacienti nasazení na terapii dříve

6měsíční dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie galantamin vs. placebo

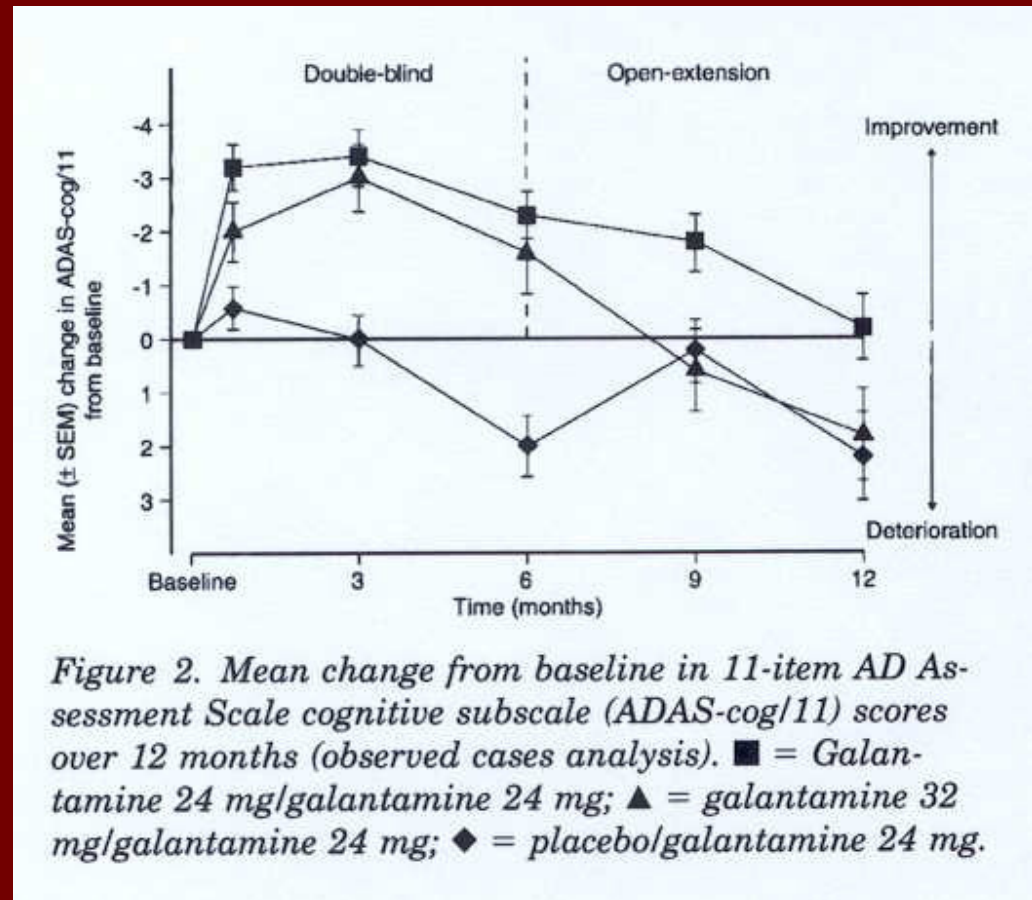
+ 6 měsíční otevřené sledování nasazení všichni na 24 mg

2 větve s galantaminem 24/24mg a 32/24mg

1 větev placebo/24mg

down titrace také nevhodná

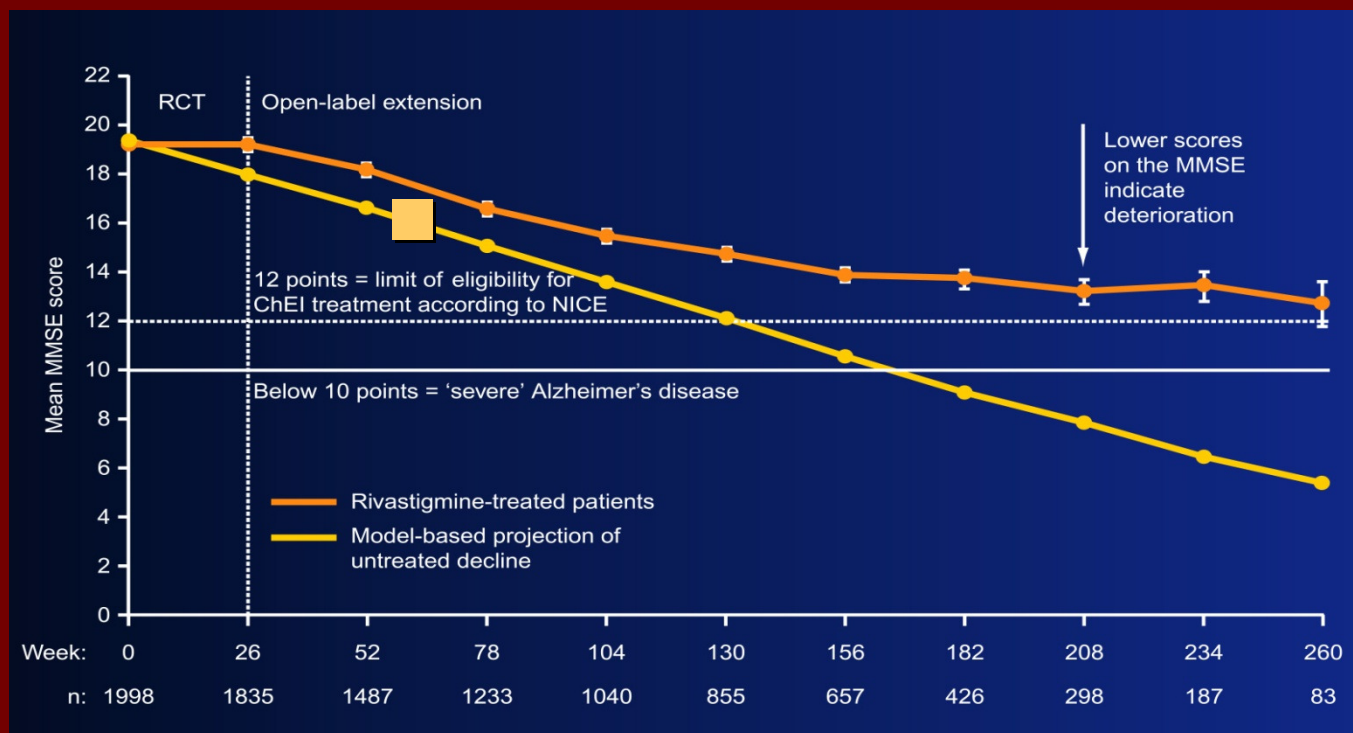
po 1 roce léčby skupiny nasazené od počátku jsou kognitivní funkce na úrovni výchozí hodnoty



Raskind MA, 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

Pomalejší progrese onemocnění až 5 let při terapii iACHE ve srovnání s přirozeným průběhem nemoci

Rivastigmin po 5 letech léčby otevřené sledování, srovnání s hypotetickým modelem



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

Memantin

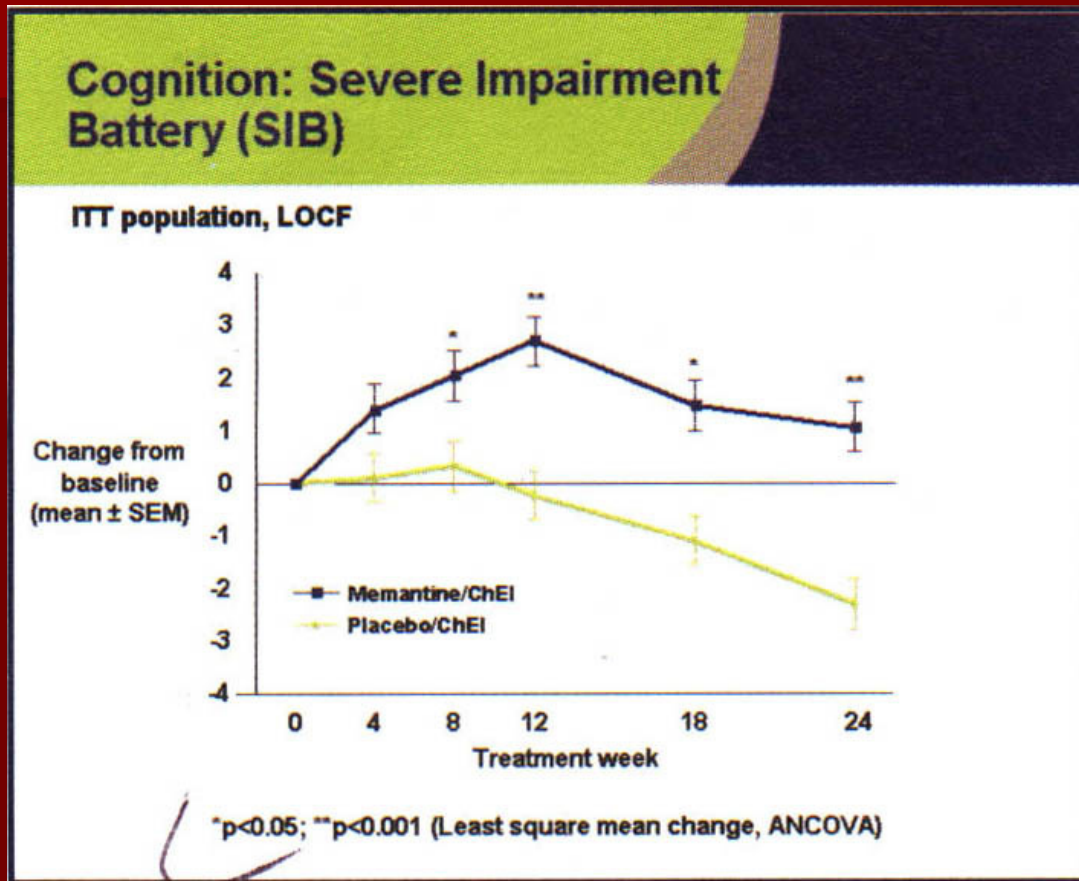
- Nekompetitivní antagonist glutamátových N-Methyl-D-Aspartátových receptorů.
- Blokuje chronickou hyperaktivaci NMDA receptorů
- Blokuje vtok Ca do neuronů, čímž snižuje indukci apoptózy
- **Fyziologická aktivace** uvedeného receptoru, nutná pro proces učení a pamatování, zůstává **zachována**

Memantine - klinické studie

Alzheimerova nemoc

- Účinnost a bezpečnost u středně těžkého – těžkého stupně Alzheimerovy choroby:
- Placebem kontrolované, dvojitě slepé, multicentrické studie **Prokazují efekt**
- **jak v monoterapii** - Reisberg B., et al., 2003
 - memantin v dávce 20 mg/den; MMSE 3-14
- **tak v kombinaci s iAChE** – Tariot PN, et al., 2004
 - memantin v dávce 20 mg/den nebo placebo u pacientů se stabilní léčbou donepezil (5–10 mg/den), MMSE 5-14

Efekt memantinu v kombinované terapii s iAChE



Primárně sledováno -
Severe impairment battery
(SIB), ADCS-ADL19

Vedlejší výstup -CIBIC-
Plus – pohovor s
pečovatelem a NPI,
Behavioral Rating Scale
for Geriatric Patients

Prokázán benefit ad on
terapie memantinem,
proti pouze iAChE s
placebem

Tariot et al., Memantine treatment in patients with moderate to severe AD already receiving donepezil: a randomized controlled trial, JAMA 2004

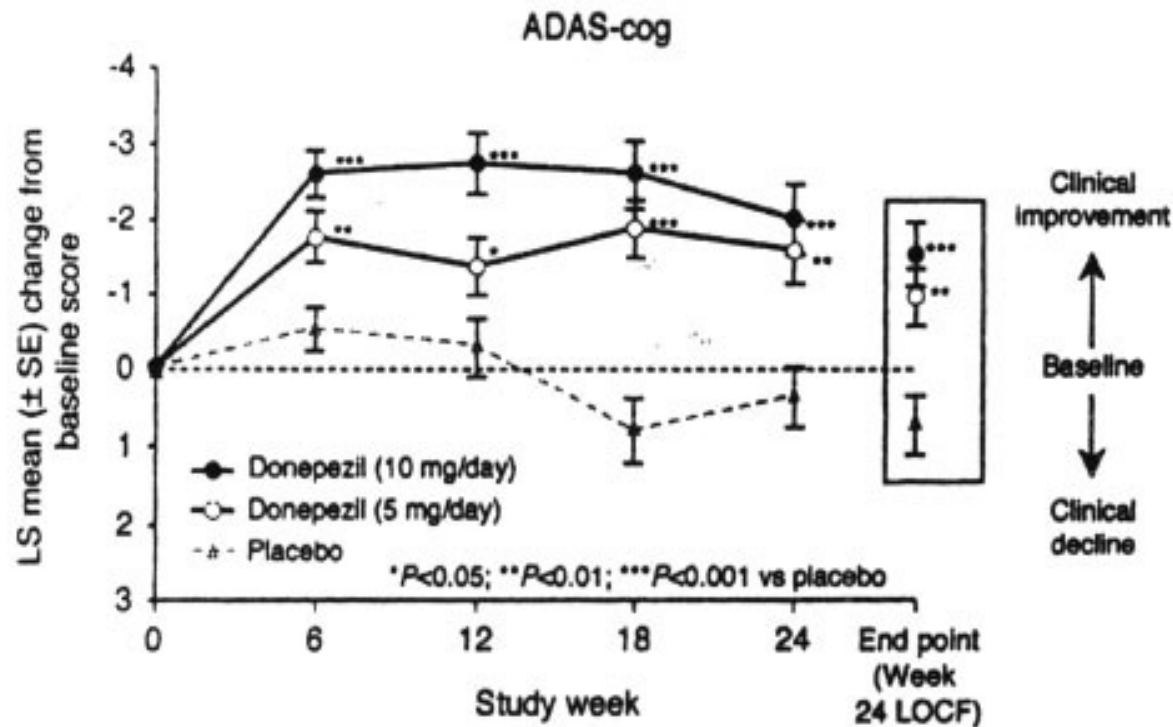
Další možnosti farmakoterapie AN

- Ginkgo biloba, nesteroidní antirevmatika, estrogeny, statiny, Cerebrolysin, vitamin E, nicergolin, piracetam, selegilin, nimodipin
- V současné době není dostatek důkazů pozvrzujících účinek těchto preparátů v této indikaci

Mild cognitive impairment a terapie

- Heterogenní skupina onemocnění
- Jen 15% pacientů za rok progreduje do demence
- Těžištěm výzkumu t.č. je hledání biologických markerů, které by pomohly blíže specifikovat nemocné s větším rizikem progresu do demence a tedy dřívější nasazení terapie

Vaskulární demence a iAChE – studie s donepezilem



Don 10 mg	n=186	182	162	146	143	186
Don 5 mg	n=186	179	171	154	153	185
Placebo	n=188	187	174	168	160	188

Zlepšení v kognitivních a globálních škálách, a také v behaviorálních škálách a v aktivitách denního života

Black et al., Stroke 2003, Wilkinson et al., Neurology 2003, randomizované placebem kontrolované studie s Donepezilem

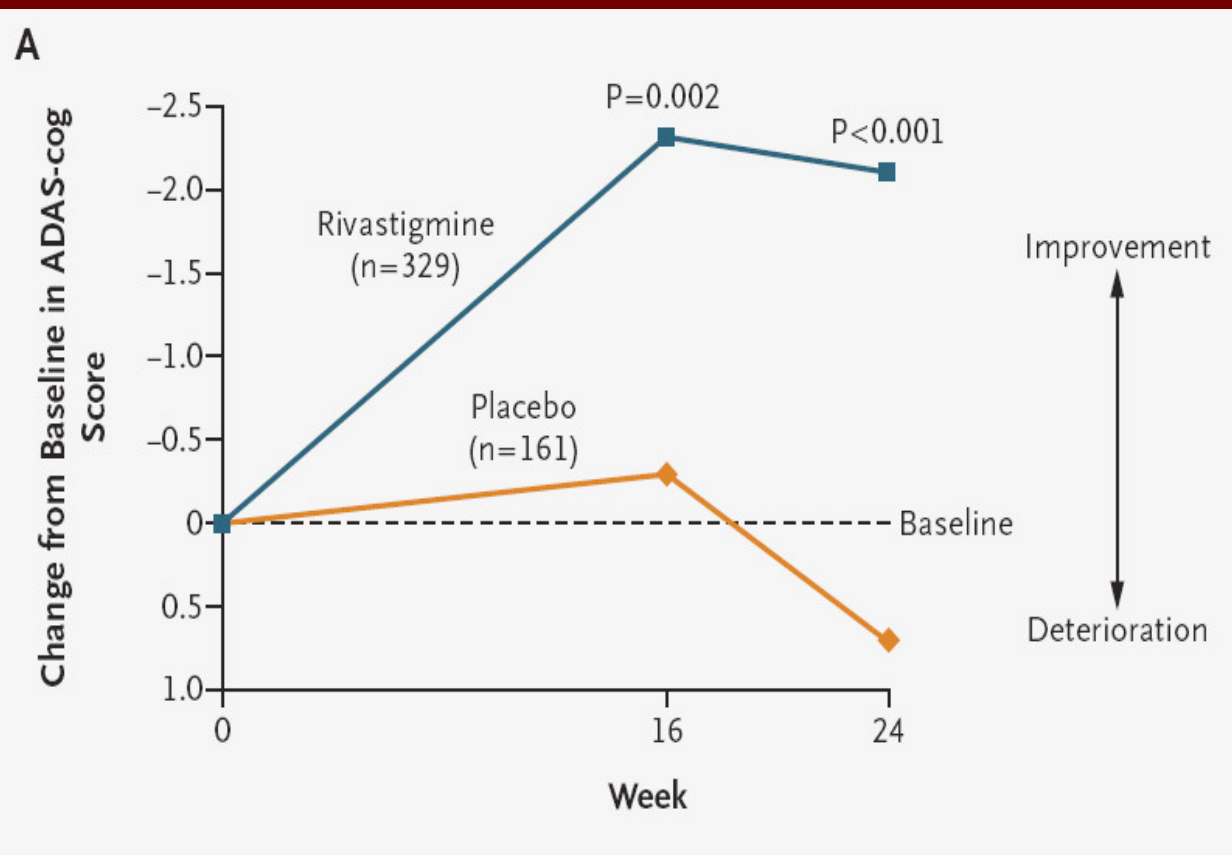
Vaskulární demence

- Pro ostatní iAChE preparáty i memantin chybí dvojitě slepé studie, ale přesto bylo v meta analýzách prokázáno zlepšení kognice u rivastigminu (Craig, Birks 2004), galantaminu (Craig, Birks 2006) i memantinu (Areosa et al. 2005)
- CAVE – ve většině studií nebyl zohledněn typ cévního postižení, zejm. rozdíl mezi postižením bílé a šedé hmoty

Další možnosti farmakoterapie Vad

- ASA – metaanalýza bez průkazu zlepšení kognitivních funkcí (Rands G et al., 2000)
- Pentoxifyllin (4 randomizované dvojité slepé studie) – efekt srovnatelný z placebem
- Nimodipin efekt na kognici srovnatelný s placebem

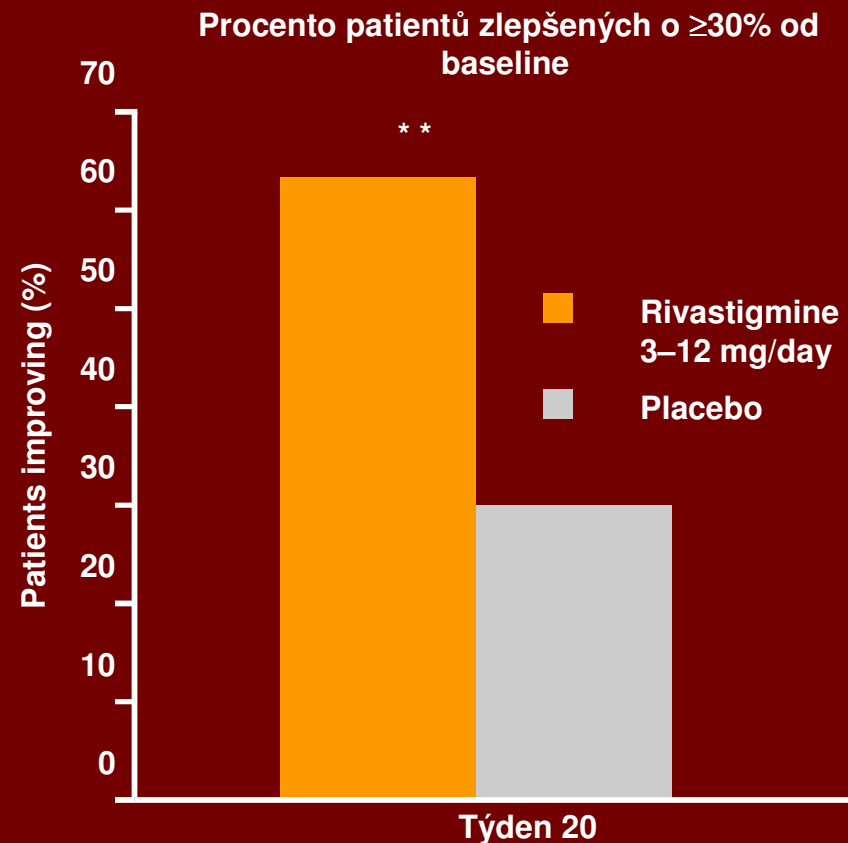
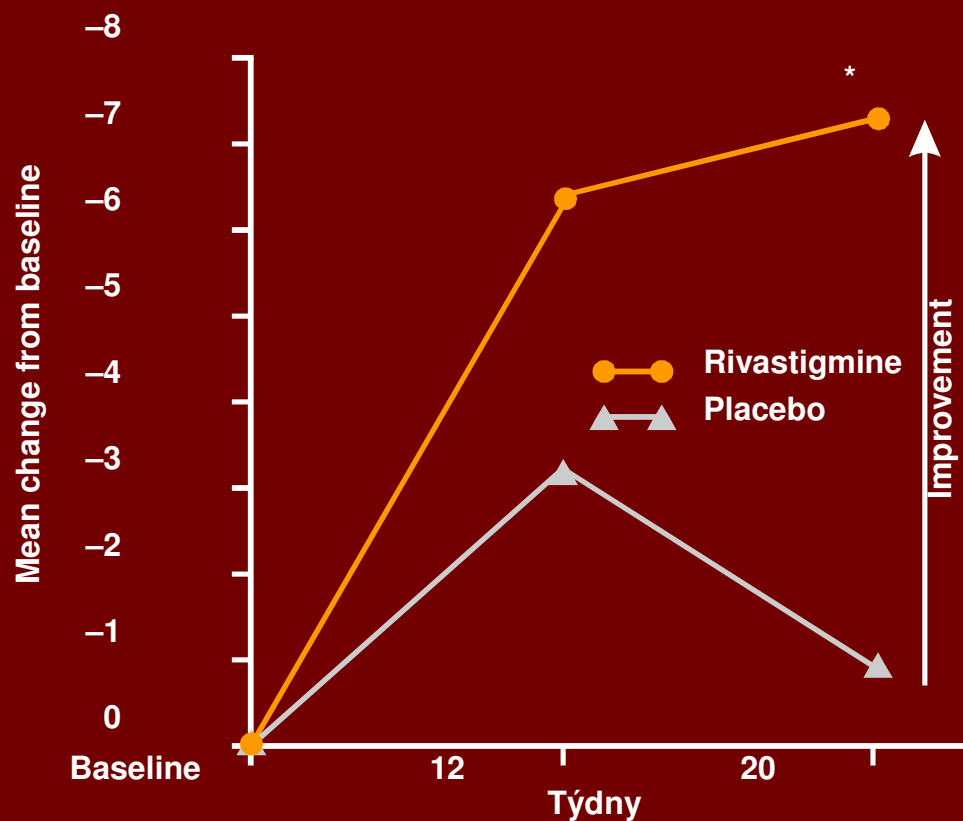
Terapie Parkinsonovy nemoci s demencí – studie s Rivastigminem



- Prokázána účinnost rivastigminu na kognitivní funkce vč. exekutivních funkcí a na behaviorální projevy PND
- Míra efektu u PND srovnatelná s efektem rivastigminu u AN (ADAS-cog, ADCS-CGIC)

Emre et al., Rivastigmine in Parkinson's disease patients with dementia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study, 2004

Efekt rivastigminu na behaviorální poruchy u LBD hodnoceno škálou NPI



McKeith et al., Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study, 2000; Lancet

Terapie behaviorálních a psychiatrických symptomů demence

Meta analýza z 29 kontrolovaných studií prokázala pozitivní vliv **iAChE** na neuropsychiatrické symptomy bez rozdílu mezi zmiňovanými léky (Trinh et al., 2003)

Závěr – doporučení pro terapii Alzheimerovy nemoci

- Nasazení iAChE (donepezil, galantamin, rivastigmin), **jakmile je určena diagnóza**
- U pacientů se **středně těžkou až těžkou AN** je možno nasadit **memantin** v monoterapii či v kombinaci s iAChE
- V současné době není dostatek důkazů pro použití ginkgo biloba, NSA, nootropik, selegilinu, estrogenu, vit. E, statinů či Cerebrolysinu.

Závěr – doporučení pro terapii vaskulární demence

- U mírné a středně těžké VaD zvážit nasazení iAChE (t.č. jsou důkazy pro Donepezil)
- Léčba cévních rizikových faktorů, důsledná léčba hypertenze a interních komorbidit (Forette F. et al., 2002)
- Nejsou dostatečné podklady pro použití memantinu, či ASA, ginkgo biloba, antagonistů kalciových kanálů nebo pentoxyphyllinu

Závěr – doporučení pro terapii Parkinsonovy choroby s demencí a demenci s Lewyho tělísky

- U pac. s PDD a LBD zvážit nasazení iAChE (t.č. jsou důkazy pro rivastigmin)
- Není dostatek důkazů pro použití memantinu

Současná regulační omezení pro preskribci léčby

- MMSE 20-13 bodů pro iAChE, resp. 6-17 pro memantin
- Kontroly a 3 měsíce a vysazení při poklesu větším než 2 body či při zlepšení nad 20 bb.
- Specifická terapie schválena jen pro AN a nově i PDD
- České specifikum!!

Odlišnosti v odborných doporučeních

- Schválení pro AN, PDD i pro VaD, smíšené demence a LBD
- Maximální efekt v časném stadiu AN – t.č. není pro MMSE 24-20 léčba hrazena
- Nevysazovat léčbu při poklesu MMSE o více než 2 body, ani při zlepšení nad 20

V následujících názvech měst byla přeskupena písmena, takže na první pohled jde o nesrozumitelná slova. Přeskupte písmena tak, aby z každého nesrozumitelného slova vznikl správný název českého města.



ÝDFARLTN

ŽIDEOMLAC

CĎARHIOŽOVE

VEŠONEB

ŠVYKVO

VURTON

CHÁOND

N.APAK

JELCEMINI

REUBON

ACŘVEBL

DKNALO

YČRČEAN

BAJNELOC

ŘKIPOCEVIN

BREVAKM

FASVORNRD

VOSKOLO

KANOVRKÍ

ESRIKOTANC

CYRKANOY