

DEMENCE – 2. ČÁST: FARMAKOTERAPIE

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF UP v Olomouci

Autor popisuje základní kroky ve farmakoterapii demencí, rozebírá účinky moderních léků a přístupů v léčbě demence. Na závěr shrnuje základní zásady v léčbě demence.

Klíčová slova: demence, donepezil, galantamin, rivastigmin.

Med. Pro Praxi 2007; 3: 128–131

Terapie demence zahrnuje v zásadě dva kroky – farmakoterapii a behaviorální (nebiologickou) léčbu (9, 19, 33). Farmakoterapie je základním krokem, behaviorální léčba je nezbytným podpůrným krokem, bez něhož bychom sebe i pacienta okrádali o očekávané úspěchy léčby.

Behaviorální terapie znamená motivaci nemocného, jeho aktivizaci, kognitivní a tělesný trénink, každodenní aktivní kontakt, provádění nejrozličnějších aktivit směřujících k mentální i somatické rehabilitaci a reaktivizaci. Toto tvůrčí zázemí musí být doplněno i aktivní péčí o výživu demenčního nemocného, neboť tito pacienti jsou často v katabolismu i při kaloricky adekvátně složené stravě, jak bude vysvětleno v samostatné kapitole. U demence platí dvojnásob to, co se opakuje ve všech oblastech medicíny: pokud chceme dosáhnout maximálního úspěchu, musíme se nemocnému věnovat v bezprostředním kontaktu, musíme s ním cíleně a soustavně pracovat.

Co můžeme očekávat od léčby:

- zlepšení stavu pacienta
- udržení dosavadního stavu nemocného
- zhoršování stavu s menší progresí, než jaké jsou statistické předpoklady.

Zlepšení stavu nemocného je úspěchem, který nepotřebuje komentář. Udržení dosavadních schopností je rovněž pozitivní výsledek, neboť jedním ze základních znaků demence je neustálá progresie onemocnění. Nesmíme ale zapomínat, že i zhoršení stavu v míře, která je nižší, než je předpokládána, je úspěchem současné medicíny. Na tento fakt bychom neměli zapomínat, abychom se nedostali zbytečně do stavu terapeutického nihilismu. Je to nutné opakovaně připomínat nejen sobě, ale i ostatním lékařům, zvláště pak těm, pro něž není demence hlavní náplní jejich odbornosti. Stejně tak je správné, aby takto k problému přistupovali příbuzní nemocného. Zpomalení progresie stavu je úspěchem obdobným, který vidíme ve většině dalších lékařských interních oborů. V této souvislosti je správné definovat si termín „zhoršení nižší, než je předpokládáno.“ Průběh demence jako každého jiného onemocnění vykazuje samozřejmě individuální variabilitu. Z placebem kontrolovaných studií však vyplývá, že v průměru dochá-

zí u neléčeného nemocného k úbytku v MMSE (mini mental state examination) za jeden rok nejčastěji 3, ale i více bodů. Jinými slovy, zpomalením je, pokud dosáhneme zbrzdit progresi na úroveň poklesu 2 a méně bodů za rok (15, 26, 25).

Farmakoterapie demence

Podle současných znalostí hlavní roli v etiopatogenezi demence hraje narušení acetylcholinové transmise (11, 13, 28). Z toho vyplývá současná strategie léčby, kdy víme, že inhibice cholinesteráz je dnes nejúčinnější možností léčby Alzheimerovy demence, a to především u mírných a středně těžkých stavů. Její úspěšná léčba vyžaduje do jisté míry zachovaný acetylcholinergní metabolismus a alespoň částečně funkční muskarinové a nikotinové receptory (16, 18, 30). Pokud jde o středně těžká a zvláště těžká stadia, pak zde kromě léčby inhibitory cholinesteráz má své místo blokáda glutamátových receptorů.

Inhibitory cholinesteráz (ICH) jsou dnes léky první volby při léčbě Alzheimerovy nemoci, a to zejména časných a středních stádií (7, 20, 24).

Jde o tři léky:

- donepezil (Aricept)
- rivastigmin (Exelon)
- galantamin (Reminyl).

Základní terapeutický efekt ICH spočívá v navýšení nabídky acetylcholinu a tím cholinergní transmise v CNS. Toho dosahují zamezením či snížením katabolismu acetylcholinu tím, že blokují katabolické enzymy – acetylcholinesterázu (AChE) a popřípadě i butyrylcholinesterázu (BuChE) (14, 31).

Ze současných ICH byl na trhu první donepezil, následoval rivastigmin a nejnověji je k dispozici galantamin. Inhibitory cholinesteráz se liší jak svým chemickým složením, tak i některými klinickými vlastnostmi. Ty jsou dány z části různými mechanismy účinku, rozdíly farmakokinetickými i farmakodynamickými (4, 29, 30).

Léčíme-li nemocného trpícího Alzheimerovou demencí, pak platí: včasnější zahájení léčby má větší úspěch, než když začneme s léčbou v pokročilých stádiích. Při léčbě demence stejně jako při jakémkoliv jiné léčbě nesmíme zapomínat na individuální reaktivitu nemocného. Jsou jistě nemocní, kteří i přes adekvátní léčbu progredují velmi rychle,

Tabulka 1. Základní farmakologické vlastnosti inhibitorů cholinesteráz

	donepezil	rivastigmin	galantamin
Dostupnost na trhu	1997	1998	2000
Selektivita v CNS	ano	ano	ano
Chemická struktura	piperidin	karbamát	alkaloid fenantrenu
Receptorová modulace	?	?	ano
Inhibice AChE	ano	ano	ano
Inhibice BuChE	ne	ano	ne
Poločas (hod.)	70	1,5	6
T max. (hod.)	3–4	0,8–1,2	1–2
Počet denních dávek	1	2	1
Potřeba titrace	vhodná	ano	ano
Metabolismus cestou CYP 450	ano	ne	ano
Lékové interakce	teoreticky možné	ne	teoreticky možné

Tabulka 2. Možné (nikoliv nezbytné) dávkovací schéma donepezilu

délka podávání donepezilu	jediná denní dávka donepezilu večer	
4 týdny	5 mg	počáteční dávka
po 4 týdnech	10 mg	vhodná maximální dávka

nebo kteří léčbu nesnášejí. To by nás však nemělo naplňovat pocitem zbytečnosti. Dnes již mnohaleté praktické zkušenosti s inhibitory cholinesterázy, ale i kontrolované klinické studie jasně prokazují jejich smysl i přes zcela pochopitelné dílčí neúspěchy. Individuální variabilita může být dána vlastní formou nemoci, diagnostickými nepřesnostmi, abnormalitami v metabolismu acetylcholinu i jiných mediátorů, přidatnými chorobami tělesnými i duševními nebo atypickými morfologickými poměry mozku.

Donepezil (Aricept)

Donepezil je z inhibitorů cholinesteráz nejdéle na trhu. Donepezil je reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy. Reverzibilní inhibice znamená, že lék je účinný, když je přítomen v plazmě a v likvoru. V té době dochází k blokování molekul cholinesteráz. Když je lék zmetabolizován v játrech, mizí z plazmy a likvoru, blokáda enzymu ustane a činnost cholinesterázy se obnoví (17).

Donepezil je inhibitorem samotné acetylcholinesterázy, má dlouhý poločas vylučování s čímž souvisí možnost podávat ho pouze v jediné denní dávce. Donepezil je obecně velmi dobře snášen, po zahajovací dávce 5 mg je vhodné v intervalu 4 týdnů přejít na dávku maximální, 10 mg. Tato titrace však není zcela nezbytná. U donepezilu je prokázán pozitivní vliv na kognitivní funkce, behaviorální symptomy i aktivity denního života. Jeho terapeutický vliv na celkový stav demenčního pacienta byl prokázán i tím, že jeho podávání vede k oddálení hospitalizace a snížení zátěže pečovateli (5, 6).

U donepezilu jako u jediného IChE není nezbytná titrace, je ale vhodné navýšení dávky ve dvou krocích. U donepezilu se nyní setkáme i s generikem, které se nazývá Yasnal.

Rivastigmin (Exelon)

Rivastigmin je pseudoireverzibilní inhibitor acetylcholinesteráz. Pseudoireverzibilní v tomto případě znamená, že inhibice enzymu sice trvá až 12 hodin, ale molekula rivastigminu je vázána na receptor pouze 30 až 60 minut, pak je již zmetabolizována. Jde o duální inhibitor, jinými slovy inhibuje současně AChE i BuChE (2). Rivastigmin je třeba podávat dvakrát denně, je nezbytné ho správně titrovat. Denní dávka 6 mg, na niž se při dobré snášenlivosti přechází po 4 týdnech, je již dávkou terapeutickou. Vyšší dávka, pokud je tolerována, přináší vyšší efekt (12, 23).

U rivastigminu je prokázána účinnost v léčbě kognitivních funkcí, behaviorálních změn i aktivit denního života. Rivastigmin oddaluje stejně jako ostatní inhibitory přechod do těžších stádií nemoci. Minimálně zatěžuje organismus vzhledem ke svému

Tabulka 3. Schéma nezbytné titrace rivastigminu

délka podávání rivastigminu	dávka rivastigminu ráno	dávka rivastigminu večer	celková denní dávka rivastigminu
4 týdny	1,5 mg	1,5 mg	3,0 mg
další 4 týdny	3,0 mg	3,0 mg	6,0 mg
další 4 týdny	4,5 mg	4,5 mg	9,0 mg
po 12 týdnech	6,0 mg	6,0 mg	12,0 mg

Tabulka 4. Schéma nezbytné titrace galantaminu

délka podávání galantaminu	jedna denní dávka galantaminu (ráno nebo večer)
první 4 týdny	8 mg
5.–8. týden	16 mg vhodná terapeutická dávka
od 9. týdne	24 mg vhodná terapeutická dávka

Tabulka 5. Schéma nezbytné titrace memantinu

délka podávání memantinu	dávka ráno	dávka večer	celková denní dávka
1. týden	---	5 mg	5 mg
2. týden	5 mg	5 mg	10 mg
3. týden	5 mg	10 mg	15 mg
od 4. týdne	10 mg	10 mg	20 mg

metabolizmu, který probíhá přímo na místě receptoru. Riziko lékových interakcí je proto velmi malé.

Galantamin (Reminyl)

Galantamin je k dispozici po nejkratší dobu. Chemicky jde o alkaloid fenantrenu. Je reverzibilním kompetitivním inhibitorem AChE. Kompetitivní inhibice znamená, že na rozdíl od nekompetitivní galantamin soutěží v místě receptoru o vazebné místo s acetylcholinem. In vitro moduluje alostericky pre i postsynaptické nikotinové receptory, což by teoreticky mělo přispět k žádoucím posílení přenosu informace v cholinergním systému. Zlepšení kognitivních funkcí při léčbě galantaminem je prokázáno, je úspěšný i při léčbě narušených aktivit denního života a behaviorálních poruch (8, 22, 27). Dávkování je nyní již jednou denně, v srpnu 2006 přišla na trh tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Vedlejší a nežádoucí účinky při léčbě IChE

IChE jsou přiměřeně bezpečné, jejich přínos mnohonásobně převyšuje potenciální rizika. Hladina vedlejších a nežádoucích účinků je v porovnání s řadou léků používaných v jiných oborech nízká. K jejich zvýraznění může dojít v některých rizikových situacích, kdy bychom měli monitorovat možná rizika (5, 11, 12, 22). Opatrnost je na místě u pacientů se sklonem k bradykardiím, nemají-li tuto nemocni pacemaker. Zvláště u těchto nemocných, ale obecně i u všech ostatních pacientů v gerontologii je třeba opatrnosti při současném užívání s dalšími bradykardizujícími léky, což mohou být prakticky všechna antiarytmika. Proto je vhodné pravidelné monitorování EKG, a to s důrazem na

sledování případného prodloužení intervalů PQ a QRS. To by ale mělo být při terapii seniorů samozřejmostí. Hovoříme-li o gastrointestinálních potížích, ty k léčbě především akutní fáze demence IChE patří. Lze je zvládnout správnou titrací v počátku léčby. Relativně nejméně rizikový je po této stránce donepezil. S ohledem na gastrointestinální trakt je otázkou užívání nesteroidních antiflogistik. Zvýšení rizika gastroduodenálního vředu při léčbě samotnými IChE není velké, v kombinaci s uvedenými antiflogistiky je však gastroprotektice nezbytná. Zde připadá v úvahu omeprazol. Nevhodná je léčba cimetidinem, který má významné interakce cestou CYP 2D6. Nemocní i s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo s dekompenzovaným astmatem mají sklon k bronchokonstrikcím, proto je třeba myslet na to, že u nich může být léčba IChE zatížena komplikacemi. Při léčbě donepezilem a galantaminem je třeba mít na paměti možná rizika při současném podávání antitykotik (ketokonazol, itraconazol) a makrolidových antibiotik (klaritromycin, erytromycin), kde jsou možné farmakokinetické interakce.

Jediným lékem, jehož terapeutický efekt v léčbě demence je založen na blokadě glutamátových receptorů je memantin (Ebixa) (22, 26, 33). Zkušenosti s memantinem jsou podstatně kratší, než je tomu i IChE. Glutamát je jednou z excitačních aminokyselin, jeho zvýšená aktivita se uplatňuje ve vzniku neurodegenerativních změn při demenci. Jeho blokáda memantinem vede k neuroprotektici a stabilizaci nervových buněk. Z nežádoucích účinků jsou nejčastější závratě, cefalgie, únavnost, mohou se objevit halucinace a zmatenost. Memantin se jeví jako kardiovaskulárně bezpečný, není meta-

bolizován v játrech, neovlivňuje CYP 450, a proto vykazuje minimum lékových interakcí. Memantin je určen pro léčbu středně těžkých a těžkých demencí. Vyžaduje podávání ve dvou denních dávkách a titraci.

Možné přídatné přístupy ve farmakoterapii demence

V komplexní farmakoterapii demence jsou možné i další postupy. Jejich smyslem je buď podpora základního mechanismu IChE, a to cestou např. zlepšení metabolismu či zvýšením oxydace CNS (např. nootropika), nebo jako doplňující terapie k základní léčbě. Máme na mysli například scavengery volných radikálů, (např. ginkgo biloba, vitamín E a C) nebo antiagregační, antikoagulační a vazodilatační léky, které mohou mít své místo u vaskulárních demencí. Pozitivní vliv estrogenů na vlastní léčbu demence však dosud prokázán nebyl. Podání nesteroidních antiflogistik má svůj význam v prevenci, neboť v oblasti plaků a proliferace glie vzniká sterilní zánět. Terapeutický význam antiflogistik při léčbě již rozvíjející se demence však prokázán nebyl (26).

Pokud jde o užití antidepresiv SSRI u demence, můžeme se zmínit o dvou pozitivních faktorech. Jednak svým antidepresivním, anxiolytickým a antiimpulzivním mechanismem vedou ke zlepšení nebo stabilizaci afektivních poruch demenčních nemocných. Za druhé pak pod jejich vlivem dochází k žádoucímu navýšení serotoninu, noradrenalinu a sekundárně i dopaminu v CNS (1, 3). Tím je z části hrazen jejich úbytek v mozku nemocného.

Opakujeme, že užití těchto farmakologických postupů má význam podpůrný, nejde o základní léčbu demence. Prokázaný terapeutický význam v léčbě demence mají dnes pouze IChE (donepezil, galantamin, rivastigmin) a memantin.

Farmakoterapie behaviorálních poruch u demence

Jak již bylo řečeno, jde o symptomy průvodní, které mohou být velmi nápadné a nemocného výrazně diskriminovat. Jde zvláště o poruchy jednání, bloudění, agitovanost, výskyt halucinatorní a bludné produkce, afektivní nestabilita, deprese, poruchy spánku. Tyto poruchy se podle závažnosti příznaků korigují podáním antipsychotik, antidepresiv, popř. anxiolytik. Je třeba počítat s tím, že k nápravě nedojde okamžitě, ale v průběhu dnů až týdnů. Ukazuje se, že IChE mají jistý potenciál tyto příznaky korigovat. Znamená to, že podání IChE buď samo o sobě, nebo spolu s podáním antipsychotikem nebo dalším lékem, povede k významnému snížení nebo i vymizení těchto příznaků (26).

Farmakoterapie poruch aktivit denního života u demence

Stav aktivit denního života je značně závislý právě na již uvedené podpůrné rehabilitační a resocializační péči. I při léčbě poruch aktivit denního života může být prospěšná přídatná léčba antipsychotiky a antidepresivy.

Závěr

Léčba demence je komplexním procesem, který vyžaduje uplatnění moderní farmakoterapie a včasnou a cílenou rehabilitaci a resocializaci. Čím dříve je demence diagnostikována a čím časněji je zahájena léčba, tím optimističtější výsledky lze očekávat. Základním farmakologickým krokem v léčbě demence je podání inhibitorů cholinesteráz, resp. v pokročilých stádiích blokátoru glutamátu. Od léčby lze očekávat prodloužení soběstačnosti a funkč-

nosti nemocného, zpomalení či zastavení progresu onemocnění, nebo i zlepšení stavu nemocného. Dosáhneme tím oddálení institucionalizace pacienta se všemi jejími negativními důsledky. To vede ke zlepšení kvality života jak nemocného, tak i jeho rodiny a ošetřovatelů (9, 21, 32).

I pro praktického lékaře je správné, aby byl seznámen s moderní léčbou demencí, aby pochopil mechanismus účinku současných léků i očekávané výsledky terapie. Jen tak se může stát plnohodnotným článkem v procesu diagnostiky a léčby demencí, v procesu pomoci těmto nemocným.

doc. MUDr. Vladimír Pidman, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF UP v Olomouci
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: v.pidman@seznam.cz

Hlavní zásady léčby demence

včasná diagnostika
objasnění cílů a možností léčby nemocnému, rodině, pečovateli
včasná a komplexní léčba
inhibitory cholinesteráz jako první krok (u středních a těžkých stádií memantin)
dodržovat titrovací schéma, kde je to potřeba
na počátku léčby sledovat výskyt vedlejších účinků
při poruchách chování podat správné antipsychotikum
první rozhodné hodnocení efektu léčby po 3 měsících, dále ve stejném intervalu
možná přídatná psychotropní medikace dle stavu nemocného
od počátku věnovat dostatečný prostor behaviorálním metodám (resocializaci, rehabilitaci a duševní i tělesné aktivizaci nemocného)
aktivně kontrolovat a podporovat nutriční

Literatura

- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, Carpenter D, Docherty JP. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. Comprehensive Neuroscience, Inc., New York, 2001: 76 s.
- 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 vol. 18, 2002; 3: 129–138.
- Bareš M. Léčba depresivní poruchy v pozdním věku. Klin Farmakol Farm 2004; 18: 38–44.
- Basire S. Psychotropic drug directory 2003/04. Fivepin Publishing, Ltd., Salisbury, 2003: 416 s.
- Blazer DG, Steffens CD, Busse EW. Textbook of geriatric psychiatry. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2004: 568 s.
- 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.
- Cummings JL. The Neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementia. Martin Dunitz, London, 2003: 312 p.
- 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.
- Gauthier S. Alzheimer's disease. Martin Dunitz, London, 2001: 386p.
- Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Anreasen NC. New Oxford textbook of psychiatry. Oxford University Press, New York, 2003: 2432 s.
- Giacobini E. Cholinesterases and cholinesterase inhibitors. Martin Dunitz, 2000: 270s.
- Grossberg GT, Stehelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. Int J Geriatr Psychiatry 2002; 15: 242–247.
- Helmchen H, Lauter H. Diagnostic problems in geriatric psychiatry. In: Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. Contemporary psychiatry. Springer, New York, 2001; 3: 117–128.
- Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. UCP Supplement June 2002; 12: 45–63.
- Jacobson SA, Pies RW, Greenblatt DJ. Handbook of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2002: 496 s.

16. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (10): 719–739.
17. Jiráček R, Koukolík F. Demence. *Neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Galén, Praha, 2004: 336 s.
18. Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. Bipolar disorder. John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 2003: 524 s.
19. Maj M, Sartorius N. Dementia. John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 2002: 398 s.
20. Mesulam M, Guillozet AL, Shaw P et al. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis.* 2002; 9: 88–93.
21. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Cambridge, Harvard University Press, 1996.
22. Muller WE, Forstl H. Pharmacological and nonpharmacological approaches to the treatment of dementia. In: Henn, Sartorius, Helmchen, Lauter: Contemporary psychiatry, New York, 2001; 2: 35–46.
23. Nordberg A, Darreh-Shori T, Svensson A et al. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in CSF of mild AD patients following 12 months of rivastigmine treatment. *J Neuro Sci* 2001; 187(Suppl 1): P0144.
24. Pidman V. Demence – základní diferenciální diagnostika a farmakoterapie. *Postgraduální medicína, příloha*, 6, 2004; 3: 30–35.
25. Pidman V. Farmakoterapie demence. In: Růžička E et al. Diferenciální diagnostika a léčba demencí. Galén, Praha, 2003; 113–136.
26. Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P et al. Evidence-based dementia practice. Blackwell Publ. Oxford, 2003; 894 s.
27. 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.
28. Reuben BD, Herr KA, Pacala JT et al. Geriatrics. Blackwell Publishing, Inc., Malden, 2003; 240s.
29. Siek GC, Katz LS, Fishman EB et al. Molecular forms of acetylcholinesterase in subcortical areas of normal and Alzheimer's disease brain. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 573–580.
30. Schaltberg AF, Cole JO, DeBatista C. Manual of clinical psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2003; 700s.
31. Stahl MS. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press, Cambridge, 2002; 602 s.
32. Taylor D, Paton C, Kervin R. 2003 prescribing guidelines. 7th edition. Martin Dunitz, London, 2003: 272 s.
33. Winblad B. Memantine and Alzheimer disease. Science Press Ltd, London, 2003: 64 s.