

Optimalizace léčby Alzheimerovy choroby

MUDr. Vanda Franková

Psychiatrická nemocnice v Dobřanech

Prvním předpokladem optimální léčby Alzheimerovy choroby je správná diagnóza a rozpoznání všech příznaků. Léčit je třeba začít co nejdříve, nejlépe již v iniciálním stadiu onemocnění. Přístup musí být komplexní, zaměřený na konkrétního člověka, zahrnovat nejen pacienta, ale i jeho rodinu/pečující. Nezbytná je péče o celkový tělesný i psychický stav, racionální léčba dalších chorob, vhodná aktivizace. Problémové chování vyžaduje podrobnou analýzu, a pokud možno nefarmakologický přístup. Ve farmakoterapii Alzheimerovy choroby jsou indikována kognitiva: inhibitory cholinesteráz a memantin. Pojišťovna je hradí při dodržování předepsaných podmínek. V terminálním stadiu demence přecházíme na paliativní léčbu.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, terapie, inhibitory cholinesteráz, memantin.

Optimising treatment in Alzheimer's disease

The first step in Alzheimer's disease treatment is an accurate diagnosis and recognition of all symptoms of the disorder. Management should start as soon as possible, optimally in the initial stage of the disease. The approach has to be complex, person-centred and conclude not only the patient but also his family/caregivers. Careful assessment for any comorbidities, their treatment and programming meaningful activities is necessary. Management of problem behaviors begins with a careful search for triggers and causative factors, where possible should be non-pharmacological. Cholinesterase inhibitors and memantine are recommended for Alzheimer's disease treatment. In the terminal stage of dementia the palliative approach should be considered.

Key words: Alzheimer's disease, treatment, cholinesterase inhibitors, memantine.

Úvod

Podle odhadů České alzheimerovské společnosti žije v České republice 150 000 lidí s demencí. Jen část z nich je správně diagnostikována a léčena. Asi 60 % všech demencí je způsobeno Alzheimerovou chorobou (ACH). V řadě zemí probíhá intenzivní výzkum, hledá se účinný lék na ACH. Přes velké naděje v preklinickém výzkumu máme již téměř 20 let k dispozici jen symptomatickou farmakoterapii, která pravděpodobně i částečně zpomaluje proces neurodegenerace – kognitiva: inhibitory cholinesteráz (IChE), a kratší dobu memantin (nekompetitivní antagonist NMDA receptorů) (1).

Jak optimalizovat léčbu ACH při současných možnostech?

Začít s léčbou včas

Kognitiva mohou přechodně zlepšit symptomy, a tak prodloužit časná stadia choroby na

úkor pokročilejších. Tím se významně zlepší kvalita života nemocného i jeho nejbližších. Čím dříve se s léčbou začne, tím lze předpokládat významnější efekt. Problémem je, že ACH začíná velmi nenápadně, plíživě, její první příznaky bývají připisovány běžnému stárnutí. Nápadnými se stávají až poruchy chování a selhávání v běžných denních aktivitách, což už ale bývá stadium středně těžké demence. Tomu odpovídají výsledky studie, které zjistily, že více než polovina pacientů s demencí přichází k vyšetření až ve středně těžkém a těžkém stadiu (2). Někdy rodina příznaky demence u svého blízkého pozoruje již dříve, ale snaží se je „přehlédnout“ z obav z dalšího průběhu choroby, neví, jak situaci řešit, nemají čas „obcházet doktory“ nebo se jim nedaří blízkého k vyšetření přesvědčit. Někdy je to sám vyšetřující lékař, kdo bagatelizuje potíže („já zapomínám“). Problémem zůstává nedostatek

specialistů kvalitně edukovaných v problematice kognitivních poruch.

Mít správně stanovenou diagnózu

Podobně jako ACH se mohou projevovat i jiné stavy, které je nutné v rámci diferenciálně diagnostického procesu odhalit a dle možností zaléčit (deprese, tumory, orgánová selhávání aj.). Nemusí jít vždy jen o příčinu stavu, některé faktory mohou pouze zhoršovat příznaky probíhající ACH (1, 3). Špatně stanovená diagnóza může vést k terapeutickému nihilizmu a podceňování stávajících možností léčby i u dalších pacientů. V případech diferenciálně diagnostických rozpaků, zejména v iniciálních stadiích kognitivní poruchy nebo při atypickém průběhu choroby odesíláme pacienty k specializovanému vyšetření (kognitivní centra při některých neurologických klinikách).

Tab. 1. Dávkování a titrace dávky kognitiv

Kognitivum	Léková forma	Dávkování mg/den	Titrace dávky
donepezil	5; 10 mg tbl a dispergovatelné tbl	5–10	Zahajujeme dávkou 5 mg/den, při dobré toleranci po 4–8 týdnech dávku zvyšujeme na 10 mg/den.
rivastigmin	1,5; 3; 4,5; 6 mg tbl	3–12	Zahajujeme dávkou 2 × 1,5 mg/den, při dobré toleranci dávku zvyšujeme na 2 × 3, 2 × 4,5 a 2 × 6 mg/den v čtyřtýdenních intervalech.
	4,6; 9,5 mg náplast	4,6–9,5	Zahajujeme dávkou 4,6 mg/den, po 4–8 týdnech dávku zvyšujeme na 9,5 mg/den.
galantamin	8; 16; 24 mg tbl s prodlouženým uvolňováním	8–24	Zahajujeme dávkou 8 mg/den, při dobré toleranci dávku zvyšujeme na 16 a 24 mg/den v čtyřtýdenních intervalech
memantin	10 mg tbl a 5 mg/dávka p. o. roztok	5–20	Zahajujeme dávkou 1 × 5 mg/den, dávku zvyšujeme na 10, 15 a 20 mg/den (v jedné nebo dvou denních dávkách) v týdenních intervalech

Tab. 2. Pravidla úhrady kognitiv zdravotní pojišťovnou

Kognitivum	Indikace	Hodnota MMSE	Hodnocení kognitivních funkcí
ICHÉ	Mírná až středně těžká demence u ACH	MMSE 25–13	Á 3 měsíce, po 3 měsících od zahájení podávání kognitiva je pokles v MMSE maximálně 2 body oproti hodnotě před zahájením léčby, při dalších kontrolách méně než 2 body oproti výchozímu stavu
Memantin	Střední až těžká demence u ACH	MMSE 17–6 (19–18 při intoleranci ICHÉ)	Á 3 měsíce, po 3 měsících od zahájení podávání kognitiva je pokles v MMSE maximálně 2 body oproti hodnotě před zahájením léčby, při dalších kontrolách méně než 2 body oproti výchozímu stavu

Individuální přístup k nemocnému

V současné době vznikají různé obecné doporučené postupy léčby, každého pacienta je ale třeba dále vnímat jako individualitu, zohledňovat konkrétního člověka, žijícího v konkrétních podmínkách. Podle toho pak plánovat léčebný proces. Vhodnou terapeutickou pomůckou jsou „**kroniky života**“ (podle anglického Life story book). Může jít o komentovaná fotografická alba nebo jen „deníčky“ doplněné různými výstřižky, kolážemi atd. Tyto kroniky obsahují pestré údaje o člověku, o jeho práci, zájmech, hodnotách, vlastnostech, preferovaných jídlech, představují oblíbené historky, rčení atd. Slouží k navázání kontaktu s pacientem, k psychoterapeutické práci s ním v rámci reminiscenční terapie apod. (2). Umožňují ale i semknout širší rodinu (kroniky většinou vytváří více rodinných příslušníků) a znovu vidět osobnost nemocného a ne jen příznaky jeho nemoci.

Bio-psycho-sociální přístup k nemocnému

Léčba musí být komplexní. Je třeba dbát na celkovou dobrou kondici nemocného, na správnou výživu a hydrataci, vhodnou tělesnou aktivitu. Nutná je spolupráce s praktickým lékařem a dalšími odbornými lékaři v zajištění léčby přidružených stavů a kompenzace chronických onemocnění, racionální farmakoterapie, sanace chrupu, korekce smyslových vad, optimální mobility. Snažíme se vyvarovat podávání rizikových léků (léky s anticholinergním efektem, benzodiazepiny aj.). Důležité je zajistit bezpečné a příjemné

prostředí a vhodný program. I člověk s demencí potřebuje zažívat pocit potřebnosti, užitečnosti, uspokojení z prováděných činností (3). V lehkých a středních stadiích se snažíme umožnit nemocnému pokračovat ve zvyklých aktivitách, ev. s dohledem či dopomocí. Kognitivní rehabilitace by měla být prováděna citlivou formou u lidí, kteří o ni mají zájem, nesmí stresovat. Vhodné jsou i skupinové aktivity (denní stacionáře, kluby), kde jsou širší možnosti vhodné aktivizace při prožívání sociálních vztahů s ostatními členy skupiny. V těžkých stadiích je kladen důraz na individuální aktivity, nonverbální techniky, senzorickou stimulaci (4). V terminálním stadiu ACH volíme paliativní přístup s cílem zajistit nemocnému komfort a důstojné umírání (5, 6).

S ohledem na komplexnost léčby je třeba, aby pacient měl někoho, kdo bude léčbu koordinovat, aktualizovat seznam užívané medikace a zajišťovat jeho předkládání při každé lékařské kontrole. Zabráni se tak nežádoucí polypragmazi. Zároveň „řídí“ kontroly, zajišťuje řešení právní a sociální problematiky. Optimální je, když je tímto „koordinátorem“ rodinný příslušník nemocného.

Farmakoterapie ACH

K farmakoterapii ACH jsou určena kognitiva ICHÉ a memantin. Mohou vést k přechodnému zlepšení symptomů (většinou na dobu 6–12 měsíců). Tím se prodlouží lehčí stadia nemoci na úkor stadií pokročilých a dochází k významnému zlepšení kvality života nemocného i jeho nejbližších. Čím dříve se s léčbou začne, tím je její přínos významnější (1, 4).

Před nasazením ICHÉ posuzujeme potenciální rizika. Opatrnost je třeba u osob s anamnézou bronchiálního astmatu, obstrukční choroby bronchopulmonální, u aktivní vředové choroby gastroduodenální, při epilepsii, obstrukci močových cest, u poruch síňokomorového převodu hlavně spojených s bradykardií a při současném užívání bradykardizujících léků (beta-blokátory). U závažnějších poruch srdečního rytmu konzultujeme kardiologa. ICHÉ jsou všeobecně dobře tolerovány. Častější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální potíže, méně často se vyskytuje bradykardie, svalové křeče nebo bolesti hlavy. Nežádoucí účinky se objevují především na počátku léčby a při zvyšování dávky. ICHÉ nasazujeme v nejnižší dávce jednou nebo dvakrát denně dle typu léku, ve čtyřtýdenních intervalech dávku zvyšujeme až na dávku maximální nebo zůstáváme na dávce, kterou ještě nemocný toleroval (tabulka 1). Rychlejší titrace je spojena s častějšími nežádoucími účinky. Rozhodující pro posouzení pozitivního efektu kognitiv je prvních 3–6 měsíců léčby. Nezaznamenáme-li v tomto období prospěch, je vhodné zvážit změnu preparátu. Alternativou k perorální formě ICHÉ je rivastigmin ve formě transdermální náplasti, vykazující výrazně lepší snášenlivost než jeho tabletová forma (pro plnou úhradu náplastové formy musí být zdokumentované gastrointestinální nežádoucí účinky po ICHÉ a na receptu uvedeno: Zvýšená úhrada + číslo diagnózy G30).

Preskripce kognitiv je vázána na odbornost neurologie, psychiatrie a geriatric. Pojišťovna hraří ICHÉ u demence u ACH lehkého až středního

stupně s Mini Mental State Examination (MMSE) skóre 25–13 bodů při trvání efektu (tabulka 2).

Pro léčbu střední až těžké demence u ACH je indikován **memantin**, je obecně výborně tolerován. Nežádoucími účinky jsou vzácně bolesti hlavy, závratě, nadměrná excitace či útlum, halucinace. Pojišťovnou je hrazen u MMSE skóre 17–6 bodů při trvání efektu léčby (tabulka 2). Memantin má úhradu i při MMSE skóre 19 a 18 bodů, pokud je průkazná intolerance IChE (1, 3, 4).

V některých případech se jeví přínosné podávat IChE i memantin v kombinaci (7). Efekt je ale třeba důsledně hodnotit s ohledem na finanční náročnost léčby.

Několik studií ukazuje terapeutický účinek a výbornou toleranci purifikované formy extractum ginkgo biloba **Egb 761**. Preparát lze užít v monoterapii (hlavně tam, kde pacient netoleruje nebo nereaguje na léčbu IChE) nebo kombinovat s kognitivou (3, 4).

Studie prokázaly, že podávání nootropik v léčbě Alzheimerovy choroby nemá efekt, a je tedy neopodstatněné. Nootropika navíc mohou vést k nežádoucí úzkosti a agitovanosti nemocných (7).

S progresí onemocnění se dá i při farmakoterapii předpokládat pokles v MMSE do hodnot, kdy pojišťovna přestává kognitiva (memantin) hradit. Je vhodné již během terapie připravovat pečujícího na období výrazného zhoršení, kdy farmakoterapie „ztratí svůj smysl“ nebo může vyvolávat i nežádoucí efekt (agitovanost aj.) a bude třeba ji vysadit. Nicméně v případech, kdy podávání kognitiv má svůj prospěch (pozitivní

ovlivnění chování či denních aktivit), můžeme preparát dále předepisovat při úhradě pacientem.

Řešení behaviorálních problémů

Vzniknou-li v průběhu ACH behaviorální problémy, je třeba je promptně řešit, jsou nejčastějším důvodem institucionalizace nemocných. Bývají důsledkem maladaptivního vyjadřování potřeb či potíží nemocného. Jejich příčinou může být strach ze samoty, bolest, žízeň, obstrukce, neporozumění situaci apod., vlivem kognitivního deficitu pacient není schopen své potíže či požadavky správně verbalizovat. Jinou příčinou může být neuromediátorová disbalance, často nedostatek serotoninu, úzkostná symptomatika vedoucí k agitovanosti, deprese vedoucí k bránění se péči či agresivním výpadům, mohou být i důsledkem nevhodné farmakoterapie (3, 8, 9). Vždy usilujeme o kauzální léčbu, odstraňujeme zjištěnou příčinu. U úzkostných a depresivních symptomů použijeme jako první volbu antidepressiva ze skupiny **selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu** (SSRI) (escitalopram, sertralín, citalopram) nebo **trazodon**. Mají minimální riziko lékových interakcí a pozitivní receptorový profil. Obecně jsou seniorskou populací velmi dobře tolerovány. SSRI nasazujeme v poloviční dávce, po cca 4–6 dnech dávku zvyšujeme dle potřeby na běžnou doporučenou dávku (10 mg escitalopramu, 50 mg sertralínu, 20 mg citalopramu). Podáváme je po snídani k minimalizaci rizika nežádoucích gastrointestinálních účinků. U trazodonu zahajujeme dávkou 25 mg na noc, v cca

týdenních intervalech můžeme navýšit na 75 mg. U večerních a nočních delirií podáváme **tiaprid** či **melperon** v dávce 1–2 tbl na noc, výjimečně je třeba podávat je i přes den. Tiaprid i melperon lze kombinovat s uvedenými SSRI antidepressivy (1, 3).

Práce s rodinou/pečujícími

Rodinu/pečující informujeme o diagnóze, příznacích choroby, předpokládané prognóze, možnostech léčby i pomoci (pečovatelská služba, domovy se zvláštním režimem aj.). Pomáháme naplánovat péči, poskytujeme podporu, rady v oblasti sociální i právní (řešení příspěvku na péči, otázka řídičského průkazu, omezení svéprávnosti aj.), pomáháme v řešení problémových situací (3).

Závěr

V současné době neumíme pacienty s Alzheimerovou chorobou vyléčit, ani zastavit postup neurodegenerace. U více než poloviny správně léčených pacientů se ale daří přechodně zlepšit kognitivní i behaviorální symptomy a prodloužit mírná stadia choroby na úkor stadií pokročilých. Optimalizace léčby Alzheimerovy choroby zahrnuje exaktní diagnostiku, včasné zahájení léčby, zaměření léčby na konkrétního člověka žijícího v konkrétním prostředí a komplexní bio-psycho-sociální přístup s vhodnou farmakoterapií, psychosocioterapií a péčí o pečujícího.

Práce byla přednesena v rámci XVI. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí v Luhačovicích 4. 6. 2015.

LITERATURA

1. Jiráček R. Gerontopsychiatrie. 1. vyd. Praha: Galén 2013.
2. Vyhnaněk M, Bartoš A, et al. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. Neurologie pro praxi 2011; 12(5): 352–358.
3. Franková V, Hort J, et al. Alzheimerova demence v praxi: konsenzus psychiatricko-neurologicko-geriatrický. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2011.
4. Jiráček R, Franková V. Organické duševní poruchy. In: Raaboch J, Uhlíková P, et al., eds. Psychiatrie: Doporučené po-

stupy psychiatrické péče IV. Praha: Česká psychiatrická společnost 2014; 9–34.

5. Rusina R, Rusinová K, et al. Léčba pokročilé demence – paliativní přístup. Neurol pro praxi 2010; 11(1): 16–19.
6. Volicer L. Palliative care and hospice. In: Agronin ME, Maletta GJ. eds. Principles and practice of geriatric psychiatry. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins 2011; 251–264.
7. Hort J, O'Brien JT, et al. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzhei-

mer's disease. Eur J Neurol 2010; 17(10): 1236–1248.

8. Volicer L. Treatment of behavioural disorders. In: Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B, eds. Pathy's principles and practice of geriatric medicine. 5th ed. UK: John Wiley & Sons, Ltd 2012; 2: 961–975.
9. Volicer L, Frijters DHM, Van der Steen JT. Relationship between symptoms of depression and agitation in nursing home residents with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2012; 27: 749–754.