

Terapeutické a preventivní aspekty demencí – na čem opravdu záleží

MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Neurologická klinika IPVZ, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Demence je diagnóza klinická. Důležité je na možnost demence včas pomyslet, potvrdit diagnózu syndromu demence a odlišit ji od jiných stavů projevujících se narušením kognitivních funkcí. Nejčastější formou je Alzheimerova nemoc, která se typicky projevuje ztrátou paměti, a postupně se přidávají další kognitivní deficity. Vaskulární demence je založena na průkazu přímé souvislosti mezi kognitivním deficitem a vaskulární lézí. Demence po iktu, kdy v týdnech a měsících po prodělané cévní mozkové příhodě se u pacienta může rozvinout kognitivní postižení, však nemusí být vždy demencí vaskulární. Ačkoliv diagnostika a terapie demencí je doménou specialistů (neurologů, psychiatrů, geriatrů), role internisty i praktického lékaře je zcela zásadní. Terapie demencí je tím účinnější, čím dříve se nasadí, proto je včasné rozpoznání demence předpokladem dlouhodobějšího a lepšího účinku léčby. Prevence vaskulárního i kognitivního postižení mozku důslednou kontrolou vaskulárních rizikových faktorů, zejména hypertenze, je podstatnou součástí péče o seniory, v době, kdy zatím nemáme k dispozici kauzální terapii demencí.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, vaskulární demence, léčba demencí.

Therapeutic and preventive aspects in dementia care – what does really matter

Dementia is a clinical diagnosis. It is important to evoke dementia early, confirm the diagnosis of dementia syndrome and rule out other causes of cognitive impairment. The most frequent dementia is Alzheimer's disease which typically manifests as memory loss and progressively other cognitive deficits develop. Vascular dementia is based on direct relationship between cognitive impairment and vascular lesions. Poststroke dementia may develop weeks and months after a first stroke, but it is not necessarily vascular dementia. Even though diagnosis and management of dementia is confined to specialists (neurologists, psychiatrists and geriatricians) the role of general practitioners and physicians is fundamental. Dementia treatment is then more efficient then more early started. Therefore, early recognition of dementia is crucial for a more longlasting and more profound effect of treatment. Prevention of cerebrovascular lesions and cognitive impairment by consequent management of vascular risk factors, in particular arterial hypertension, is essential for the elderly, since causal treatment of dementia is still not available.

Key words: Alzheimer's disease, vascular dementia, dementia treatment.

Interní Med. 2010; 12(11): 545–547

Úvod

Demenci lze definovat jako postižení více než jedné složky kognice (paměti, řeči, pozornosti, zrakově-prostorových a/nebo frontálních – exekutivních – funkcí) ve srovnání s premorbidním stavem, a to do té míry, že jsou narušeny každodenní životní aktivity (zaměstnání, společenské kontakty, osobní život).

Demence je tedy diagnóza klinická. Vhodný diagnostický postup předpokládá tři kroky: nejprve je nezbytné na možnost demence včas pomyslet (například u Alzheimerovy nemoci bývají poruchy paměti hodnoceny rodinnými příslušníky i některými lékaři mylně jako normální projevy stárnutí); v další fázi je nutné potvrdit diagnózu syndromu demence a odlišit ji od jiných stavů projevujících se narušením kognitivních funkcí (deprese, encefalopatie apod). Posledním krokem je upřesnění etiologie, tedy upřesnění, zda se jedná o vaskulární demenci, Alzheimerovu chorobu, demenci s Lewyho tělísky apod. Definitivní diagnóza jednotlivých typů demencí je vždy neuropatologická.

Prevalence demence se odhaduje na 1,6–2% lidí ve věku 65 let a s rostoucím věkem se tento počet v každých následujících pěti letech zdvojnásobuje. Nejčastější příčinou je Alzheimerova choroba, zahrnující odhadem 50–60% všech demencí, tedy nejméně 30% lidí nad 85 let trpí Alzheimerovou nemocí (AN), na druhém místě v rámci neurodegenerativních onemocnění je se 7 až 15% demence s Lewyho tělísky a kolem 10% zaujímají demence frontotemporální. Asi 15–20% všech demencí u pacientů nad 65 let (dle některých autorů i více) je původu vaskulárního. Další podskupiny demencí se vyskytují ve srovnání s těmito chorobami mnohem vzácněji.

Z neuropatologických studií vyplývá, že různé formy demencí mohou probíhat u téhož pacienta současně. Například pacienti s Alzheimerovou nemocí mohou mít přidružené projevy parkinsonské, časté jsou kombinace Alzheimerovy nemoci a demence vaskulární. Tyto stavy se pak označují jako demence smíšené a vedle různé kombinace odlišných klinických projevů je pro ně typické i rychlejší horšení stavu a horší odezva na léčbu.

Průběh, prognostické faktory, terapeutické přístupy i možnosti prevence se výrazně liší podle etiologie onemocnění. Ačkoliv diagnóza i hlavní terapeutické nástroje jsou v rukou specialisty (neurologa, psychiatra a/nebo geriatra), může internista i praktický lékař zásadním způsobem přispět k včasnějšímu odhalení i příznivějšímu průběhu onemocnění.

V následujícím textu proto bude po krátkém klinickém a terapeutickém přehledu věnována pozornost demencím se vztahem k cerebrovaskulárním onemocněním a k arteriální hypertenzi; v závěrečné části textu budou pak diskutovány některé preventivní aspekty z pohledu internisty a praktického lékaře.

Stručný přehled hlavních typů demencí

Alzheimerova nemoc

Klíčovým projevem Alzheimerovy nemoci (AN) je ztráta paměti, a to zároveň v ukládání i ve vybavování paměťových stop, a postupně se přidávají další kognitivní deficity (zejména

poruchy řeči, apraxie, poruchy prostorových funkcí). Horšení je dlouhodobé a progresivní s omezováním soběstačnosti. U pacientů s AN je pozorován úbytek cholinergních neuronů v nucleus basalis Meynerti s následným nedostatkem acetylcholinu především v hipokampu, později i v temporálních a parietálních oblastech. Lze tedy shrnout, že Alzheimerova nemoc je ve své podstatě progredující amnestická demence.

Součástí buněčné membrány neuronů je bílkovina APP (amyloidový prekurzorový protein), která se odbourává dvěma možnými cestami. Štěpení enzymem alfa-sekretázou vznikají neškodné rozpustné peptidy. Beta-sekretáza dává vznik toxickým beta-amyloidovým peptidům. Ty se pak stávají jádrem tzv. neuritických plaků v mezibuněčném prostoru, které pak navozují zánětlivé tkáňové změny.

Ve zdravých neuronech je přítomen normální tau protein, který stabilizuje mikrotubuly a podílí se na udržování integrity cytoskeletu. U Alzheimerovy nemoci je tau protein hyperfosforylován a vytváří tak nerozpustná neurofibrilární klubka (tangles). Následně kolabují mikrotubuly a je vážně narušen axonální transport.

Konečným důsledkem zmíněných procesů je pak apoptotický zánik neuronů, který je nezvratný a koreluje s tíží onemocnění.

Klinické podezření lze podpořit neuropsychologickými testy, nálezem atrofie na CT a nověji na MRI s převažujícím poškozením hipokampů (zobrazování metody zároveň vyloučí jiné onemocnění, které by mohlo demenci způsobovat). V poslední době se nabízí možnost pomocné likvorové diagnostiky, založené na stanovování beta-amyloidových peptidů a tau proteinu. Na zhodnocení této metody a na její praktický přínos je nutno ale ještě počkat.

Demence s Lewyho tělísky

Druhé místo v četnosti degenerativních demencí po Alzheimerově nemoci zaujímá se 7 až 15 % demence s Lewyho tělísky. Toto onemocnění se klinicky projevuje jako demence převážně frontálního typu a bývají přítomny alespoň dva z následujících tří projevů: parkinsonský syndrom, zrakové (někdy i sluchové) halucinace a výrazně kolísavý průběh. Dalším typickým příznakem může být přehnaná citlivost na neuroleptika, která i v malých dávkách mohou u řady těchto pacientů navodit těžké extrapyramidové akineto-rigidní projevy.

Frontotemporální demence

Jedná se o poměrně nesourodou skupinu onemocnění, jejichž společným rysem je

primární postižení frontální a temporální kůry, mnohdy s výraznou stranovou asymetrií na CT či MRI.

Frontotemporální demence (FTD) jsou nejčastěji způsobeny abnormálním metabolizmem tau proteinů a jeho intraneuronálním ukládáním. Tato onemocnění označujeme jako tauopatie. Další skupinu tvoří FTD bez přítomnosti tau inkluzí (tedy tzv. „tau-negativní FTD“). Některé formy se vyznačují přítomností patologických inkluzí proteinu TDP-43.

Frontální varianta je častější. Jedním z podtypů tohoto onemocnění je Pickova choroba, pojmenovaná po význačném pražském psychiatrovi Arnoldu Pickovi. Jedná se o pomalu progredující poruchu především osobnostních rysů a chování, s apatií, emočním oploštěním a/nebo s projevy dezinhibice a ztrátou společenského taktu. Paměťové funkce mohou být relativně dlouho zachovány. Atrofie mozku jsou nejvíce vyjádřeny ve frontálních oblastech. Onemocnění postihuje typicky pacienty o dekádu mladší než u případů Alzheimerovy nemoci.

Temporální varianta je vzácnější, příkladem může být sémantická demence. Ta se projevuje pozvolna narůstající afazií. Řeč je zpočátku plynulá se zachovanou větnou stavbou, postupně se ale vyvíjí neschopnost porozumět obsahu řeči, vnímat, a tudíž i formulovat myšlenky pomocí slov a vět. Onemocnění progreduje do těžké demence. Atrofie je největší v oblasti temporálních pólů a středních i dolních temporálních závitů.

Vaskulární demence

Souvislost mezi onemocněním mozkových cév a kognicí byla v minulosti střídavě podceňována i přeceňována. Kognitivní funkce mohou být narušeny v důsledku nedostatečně kontrolované arteriální hypertenze, diabetu, aterosklerózy, tranzitorních ischemických atak, ischemických iktů, nebo i následkem proběhlých nitrolebních krvácení.

V současné době rozlišujeme dvě možné situace. Na jedné straně je **vaskulární demence** (VaD) *stricto sensu*. V tomto případě prokážeme přímou souvislost mezi kognitivním deficitem a vaskulární lézí – rozsáhlé poškození mozkové tkáně ischemickým iktem či krvácením, vícečetné drobnější ikty, nebo difúzní splyvavé ischemické postižení bílé hmoty.

Na druhé straně je to stav nazývaný **demence po iktu**, kdy v týdnech a měsících po prodělané cévní mozkové příhodě se u pacienta může rozvinout demence, která však v mnoha případech nemusí být demencí vaskulární.

Vaskulární demence (*stricto sensu*)

Odhaduje se, že asi 10–20 % (i více dle některých autorů) demencí ve věku nad 65 let je vaskulárního původu. Nejčastější je multiinfarktová demence v důsledku opakovaných iktů s drobnějším nebo i rozsáhlejším mozkovým poškozením. Demence může vzniknout také následkem rozsáhlého poškození některé oblasti důležité pro kognici (frontální lalok, hipokampus, bitalamické léze aj.). Splyvající ischemické zóny v bílé hmotě mozkových hemisfér ve vztahu k onemocnění menších mozkových cév při hypertenzi nebo diabetu (označováno v minulosti jako Binswangerova nemoc) jsou mnohdy přehlíženým podkladem vaskulární demence.

Na rozdíl od Alzheimerovy choroby, která typicky probíhá jako plynule progresivní amnestická demence, se vaskulární demence často vyznačuje skokovým zhoršováním kognice i ložiskových neurologických projevů u pacientů s anamnézou opakovaných drobných iktů.

Deficity kognitivních funkcí jsou rozloženy nerovnoměrně, některé složky jsou výrazně postiženy, jiné zůstávají naopak relativně uchovány. U ischemické VaD se typicky setkáváme s apatií, zpomalováním a nevykonností v myšlení, narušením úsudku, poruchou koordinace pohybů, obtížemi s plánováním a řešením složitějších úkolů.

Často je přidružena hypertenze, někdy i diabetes mellitus nebo hyperlipidemie. Neurologické vyšetření může nalézt dysartrii, poruchu chůze, parkinsonské a/nebo pyramidové příznaky s hemiparézou, někdy i postižení čítí.

Demence po iktu

Epidemiologickým souvislostem mezi postižením mozkových cév a demencí byla v posledních desetiletích věnována značná pozornost.

Cévní mozková příhoda je nepochybně významným rizikovým faktorem pro rozvoj kognitivní deteriorace: po proběhlém prvním ischemickém iktu mají pacienti asi 5x vyšší riziko, že v následujícím roce u nich bude zjištěna demence, pro další roky je toto relativní riziko 2x vyšší než u věkově srovnatelné populace.

Jen v jedné třetině případů je jednorázový iktus přímou příčinou demence. Zhruba třetina pacientů s iktem trpěla již preexistující Alzheimerovou nemocí (do té doby nepoznané, v důsledku iktu se projevy kognitivní alterace prohloubily, klinicky projevily a umožnily tak stanovení diagnózy) a u další třetiny je demence důsledkem spíše cerebrovaskulárních kumulativních efektů než projevem daného izolovaného iktu.

Tedy ne každá demence po cévní mozkové příhodě je demencí vaskulární. Zde je nutné zdů-

raznit, že platná diagnostická kritéria pro vaskulární demenci jsou založena na principu průkazu demence, prokazatelného cévního postižení mozku na CT/MRI a příčinné souvislosti mezi obojím. **Z tohoto důvodu nelze stanovit klinickou diagnózu vaskulární demence bez zobrazení mozku a zhodnocení nálezu v klinickém kontextu!**

Terapie

Terapie Alzheimerovy nemoci

Standardní terapií Alzheimerovy choroby jsou v současné době inhibitory acetylcholinesterázy, jejichž podání příznivě ovlivňuje kognitivní funkce i přidružené poruchy chování (neklid, agresivita, zmatenost). Terapeutickou alternativou u pokročilejších forem onemocnění je memantin, nekompetitivní antagonist glutamátových NMDA receptorů, který má i neuroprotektivní účinky. V současné době není dostatek důkazů pro podávání jiných léků k ovlivnění AN (např. vitamin E, cerebrolysin, selegilin, nicergolin, nebo piracetam). Nadějně se jeví pouze extrakt Ginkgo biloba (EGb761), očekávají se výsledky rozsáhlejších studií s tímto lékem.

Terapie demence s Lewyho tělísky

Demence s Lewyho tělísky reaguje celkem příznivě na léčbu inhibitory acetylcholinesterázy, mj. byla prokázána účinnost rivastigminu u těchto pacientů, podobně jako u Parkinsonovy nemoci s demencí. Poruchy hybnosti lze ovlivnit podáním antiparkinsonik, především levodopy. Velkou opatrnost je nutno zachovat při podávání antipsychotik, klasická neuroleptika jsou zcela nevhodná, atypická neuroleptika je nezbytné titrovat velmi pozvolna.

Terapie frontotemporálních demencí

Terapeutické ovlivnění frontotemporálních demencí je zatím bohužel velmi omezené. Určitý úspěch zaznamenalo podávání atypických neuroleptik a některých antidepresiv (SSRI), které zmírňují projevy nestálosti, agresivity, neklidu a kompulzivitu.

Terapeutické aspekty u demencí vaskulárních

V současné době není k dispozici účinná léčba VaD. V posledních letech se objevily větší randomizované studie prokazující efekt podávání inhibitorů acetylcholinesterázy a memantinu u pacientů s vaskulární nebo smíšenou demencí. V ČR však podávání těchto léků u vaskulární demence není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Podobně jako u Alzheimerovy nemoci nejsou ani u vaskulární demence pro další symptomatické a podpůrné léky (např. nicergolin, vinpocetin, cerebrolysin, nimodipin, piracetam) k dispozici výsledky metaanalýz, které by prokázaly účinnost těchto léků na průběh a projevy vaskulární demence.

Nejvýznamnější roli má proto prevence dalšího vaskulárního postižení, zahrnující důslednou léčbu arteriální hypertenze, ovlivnění dalších vaskulárních rizikových faktorů a adekvátní léčbu i sekundární prevenci ischemických iktů.

Prevence demencí

Z výše uvedeného přehledu vyplývá, že terapie demencí v současné době je založena na symptomatickém ovlivnění onemocnění. Kauzální terapie zatím není dostupná, i když se objevují slibné vyhlídky (např. vakcinace beta amyloidem u Alzheimerovy nemoci je ve stadiu klinických zkoušek). Proto mají zcela zásadní význam preventivní přístupy. Nejvíce informací je k dispozici pro Alzheimerovu nemoc a vaskulární demenci.

Alzheimerova nemoc

Hlavními rizikovými faktory AN jsou věk, rodinný výskyt demence, genotyp apolipoproteinu E4; choroba se rovněž o něco častěji vyskytuje u žen a u lidí s nižším vzděláním.

Cholesterol v mozku může mít významnou regulační úlohu při tvorbě beta-amyloidu. Epidemiologické studie a experimenty naznačují, že snižování hladiny cholesterolu redukuje riziko rozvoje AN. Podávání statinů může být užitečné i u pacientů s normální lipidemií. Širšímu uplatnění však zatím brání nedostatek průkazných ověřených studií.

Výsledky některých epidemiologických šetření naznačují, že substituční léčba estrogenu u postmenopauzálních žen oddaluje vznik AD a jedna studie dokonce konstatovala zlepšení kognitivních funkcí u pacientek s AD po podání estrogenů. Bohužel několik nedávno publikovaných placebem kontrolovaných studií tyto nálezy nepotvrdilo, a proto nelze estrogenu doporučit jako prevenci AN, i když jejich podávání z jiné (většinou gynekologické) indikace lze uvítat.

Vaskulární demence

Hypertenze je významným rizikovým faktorem nejen pro rozvoj iktů, ale je rovněž spojena s vyšším výskytem vaskulární demence a Alzheimerovy nemoci. Pacienti léčení antihy-

pertenzivy mají snížené riziko rozvoje vaskulárních změn v bílé hmotě.

Pokles výskytu iktů v důsledku účinné anti-hypertenzní terapie snižuje incidence demencí. Ve studii PROGRESS (2001) podávání perindoprilu v kombinaci s indapamidem snížilo výskyt demence se vztahem k iktu o 34 % a zpomalilo kognitivní horšení měřené školou MMSE o 45 %. Ve studii Syst-Eur (1998) podávání nitrendipinu ve srovnání s placebem snížilo incidenci demencí o 50 %. Pokud by 1000 hypertoniků bylo léčeno antihypertenzivem po dobu 5 let, zamezilo by se dle výsledků studie rozvoji demence v 19 případech. Další studie tento trend sice jednoznačně nepotvrdily, nicméně léčba hypertenze je považována za vysoce užitečný nástroj k prevenci demencí, především vaskulárních.

Rovněž je velmi důležité věnovat zvýšenou pozornost nejen včasné a účinné léčbě samotného iktu, ale i všem dostupným možnostem prevence recidivy cévní mozkové příhody od antiagregační léčby, přes warfarinizaci, karotickou endarterektomii či stent (v indikovaných případech) až po podávání statinů.

Závěr

Ačkoliv diagnostika a terapie demencí je doménou specialistů (neurologů, psychiatrů, geriatrů), role internisty i praktického lékaře je zcela zásadní. Léčba demencí je tím účinnější, čím dříve se léčba nasadí, proto včasné rozpoznání demence je předpokladem dlouhodobějšího a lepšího účinku léčby. Prevence vaskulárního i kognitivního postižení mozku důslednou kontrolou vaskulárních rizikových faktorů, zejména hypertenze, je podstatnou součástí péče o seniory v době, kdy zatím nemáme k dispozici kauzální terapii demencí.

Literatura

1. Ressler P, Hort J, Rektorová I, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. Neurol. pro praxi 2009; 10: 237–241.
2. Rusina R, Matěj R. Vaskulární demence. Psychiat. pro Praxi; 2007; 2: 81–84.
3. Sheardová K, Hort J, Rusina R, et al. Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. Česk Slov Neurol N 2007; 70/103: 589–594.
4. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol 2007; 14: 11–26.

MUDr. Robert Rusina, Ph.D.
Neurologická klinika IPVZ
Fakultní Thomayerova nemocnice
Videňská 800, 140 59 Praha 4
robert.rusina@ftn.cz

