

Doporučené postupy v léčbě DAT a dalších demencí

Richard Krombholz
PL Praha 8, Bohnice

Antimotto

- **Jaký je rozdíl mezi Alzheimerovou a Parkinsonovou nemocí ?**
- **Žádný, je lhostejné, jestli to pivo člověk nenajde, nebo vybryndá...**

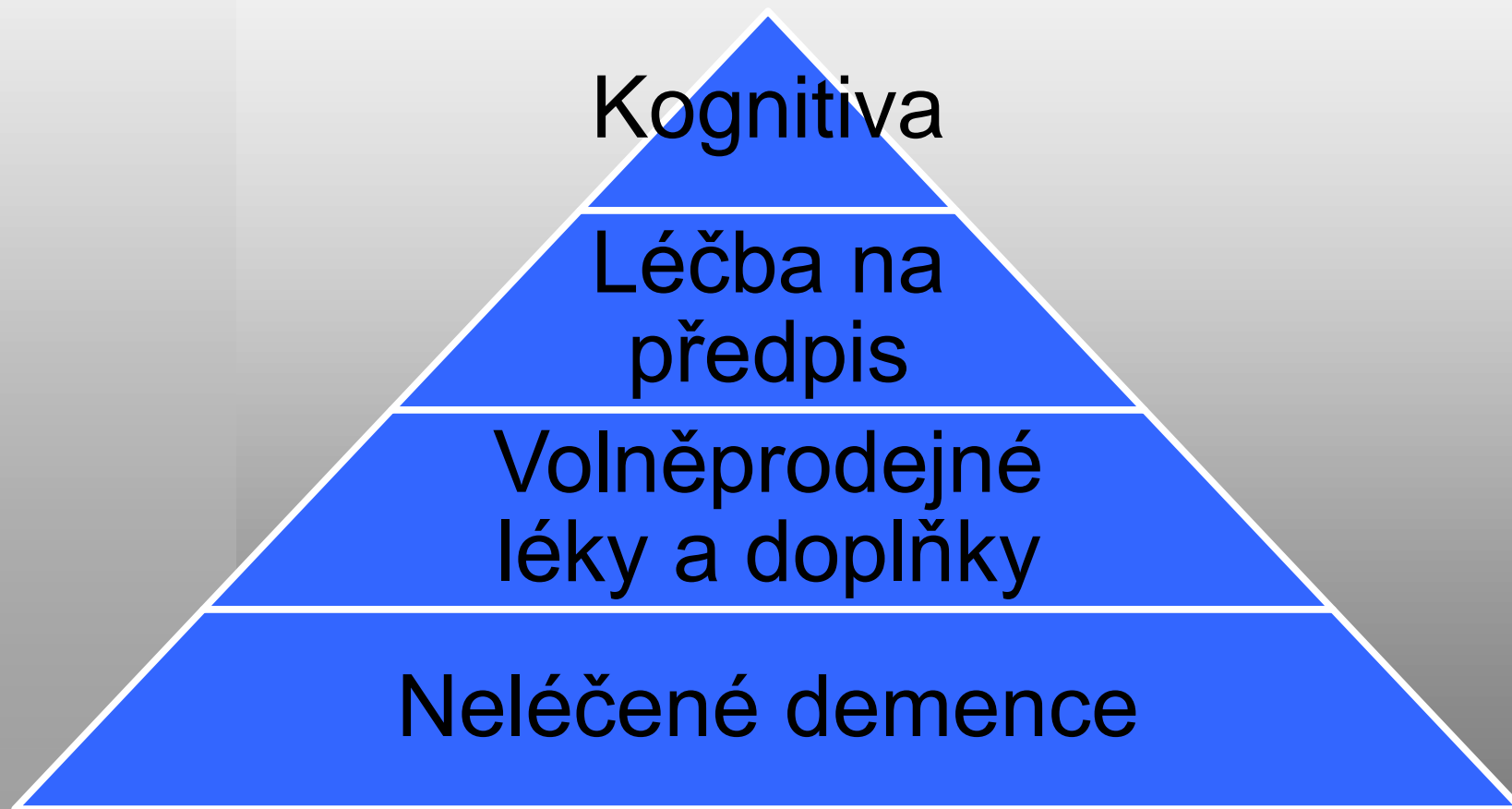
Léčba DAT a dalších demencí

- **Doporučené postupy vycházejí z guidelines EFNS + čs. specifik**
- **Data pro doporučení sbírána do ledna 2007**
- **Vycházejí z medicíny založené na důkazech**
- **Představují racionální a vědecky podložené efektivní postupy léčby**
- **Doplnění od 3/2010**

Doporučení

- **Týkají se Alzheimerovy nemoci, vaskulární demence, demence při M.Parkinson a LBD**
- **Součástí jsou i doporučené postupy dispenzarizace a léčby behaviorálních a psychiatrických symptomů demence**

2009 – 100 tis. pac. s demencí v
ČR, z toho 70 tis. DAT



Algoritmus péče o pacienta s demencí

- **Stanovení diagnózy**
- **Zhodnocení kognitivního stavu a behaviorálních projevů nemoci**
- **Výběr vhodné léčby základního onemocnění**
- **Poskytnutí informací o možnostech asistence v péči o pacienta**

Proteinopatie

BETA AMYLOID	Alzheimerova choroba	kůra difusně	amnézie, anomická afázie
ALFA SYNUKLEIN	Parkinson Lewy body	kmen, BG, limbická kůra, neokortex	zpomalené PMT, deprese, halucinace
TAU PROTEIN	FTD (Pick) PSO	kmen, FT kůra	exekutivní fce, desinhibice, poruchy chování

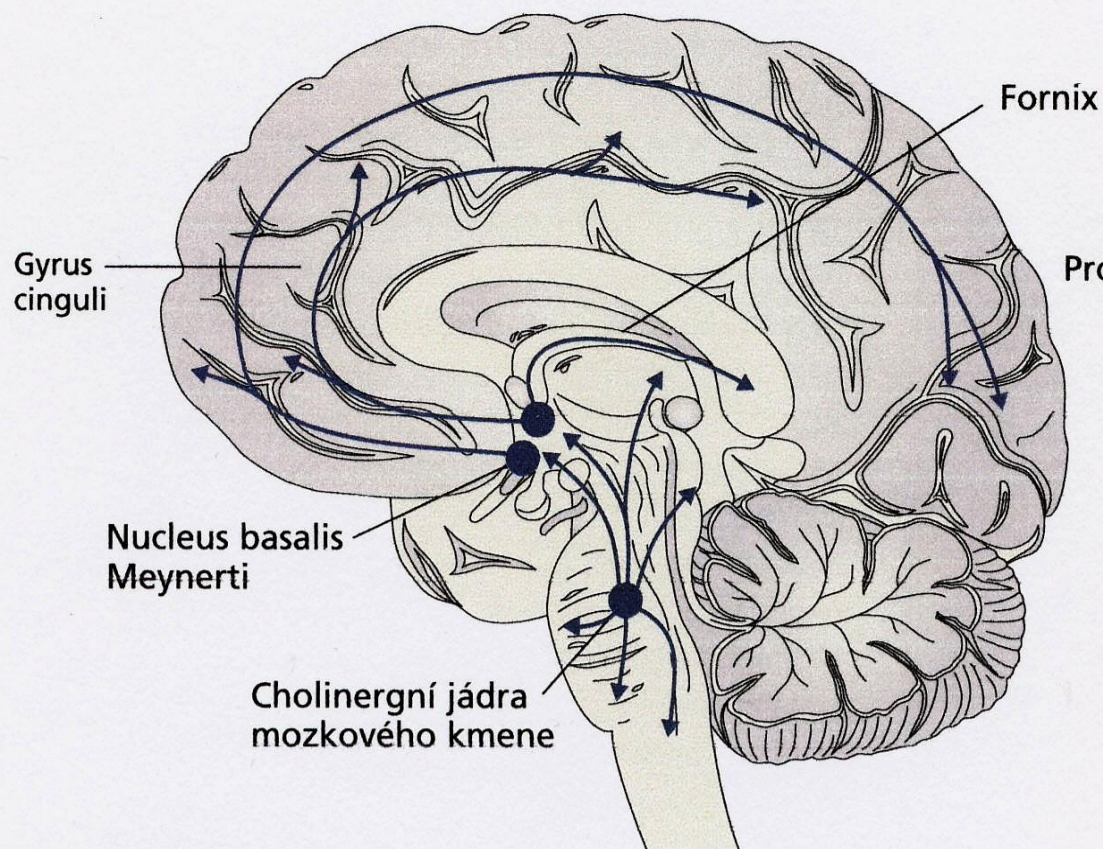
Léčba DAT a dalších demencí

- **V současnosti je racionální použití dvou skupin léků**
 - **Inhibitory acetylcholinesterázy**
 - **Memantin**
- **Nejsou konsistentní data pro ginko biloba, NSA, estrogeny, vitamin E, cerebrolysin, další nootropika, centrálně působící Ca-blokátory ani statiny**

Inhibitory AChE

- Jako první schváleny pro specifickou symptomatickou léčbu DAT
- Jejich použití vychází z tzv „cholinergní hypotézy“, tj. převahy postižení cholinergní transmise u DAT
- Primárně určeny pro léčbu lehké až středně těžké demence
- Zpomalují průběh, zlepšují kognitivní fce i celkový funkční stav, redukují BPDS ve všech stadiích demence

Cholinergní hypotéza AD



Progredující zánik cholinergních neuronů



Snížené množství acetylcholinu



Poruchy kognitivních funkcí
Narušení každodenních aktivit
Poruchy chování

donepezil

- **selektivní, reverzibilní selektivní inhibice AChE**
- **nejdelší biol. poločas - 70-80 hod**
- **metabolizován v játrech přes cytochrom P 450**
- **eliminován játry**
- **není nutno titrovat dávku**

donepezil

- účinný v dávkách 5-10 mg pro die v jedné denní dávce
- nejvíce studií i pro behaviorální a psychol. příznaky demencí
- výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem
- zvyšuje riziko EP u risperidonu, tiapridu a paroxetinu
- KI – přecitlivělost na účinnou látku

rivastigmin

- **pseudoireverzibilní inhibice cholinesteráz s výraznou afinitou k BuChE**
- **biol. poločas 1-2 hod**
- **nezatěžuje cytochromový systém**
- **eliminován ledvinami**
- **nejnižší riziko lékových interakcí**
- **schválen i pro LBD a demence u MP**

rivastigmin

- **terapeut. dávka 6-12mg pro die rozděleně ve 2 dávkách, je nutná titrace**
- **v současnosti dispozici v transdermální formě aplikované 1xdenně (4,6 a 9,5mg)**
- **KI – přecitlivělost na úč.l., těžší hepatopatie**
- **relativně nejvíce NÚ, zejména GIT, většinou benigních nevedoucích k přerušení th., výraznější u tbl formy**

galantamin

- **reverzibilní inhibice cholinesteráz s převahou AChE**
- **alostericky moduluje nikotinové receptory v CNS**
- **biol. poločas 5-7 hod**
- **je metabolizován v játrech přes cytochrom P 450**
- **eliminován játry a ledvinami**

galantamin

- **původně fytopreparát - alkaloid z některých druhů narcisů a sněženek**
- **terapeut. dávka 16-24 mg pro die**
- **je k dispozici tbl. s řízeným uvolňováním podávaná 1xd, nutná titrace dávky**
- **interaguje s inhibitory CYP450 – paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin – nutno snížit dávku**
- **KI – přecitlivělost na úč.l., těžší nefropatie a hepatopatie, zejména v kombinaci**

Struktura NÚ při léčbě inhibitory AChE

- **Různé NÚ v různých fázích léčby**
- **Eskalační fáze – období titrace do dosažení max. účinné dávky**
- **Udržovací fáze – dlouhodobá léčba základního onemocnění**

NÚ IAChE v eskalační fázi

- **Častější při rychlé titraci dávky**
- **Zejména akutní GIT příznaky**
 - **Nevolnost**
 - **Zvracení**
 - **Vertigo**
 - **Průjem**
 - **Snížená chuť k jídlu, ztráta hmotnosti**

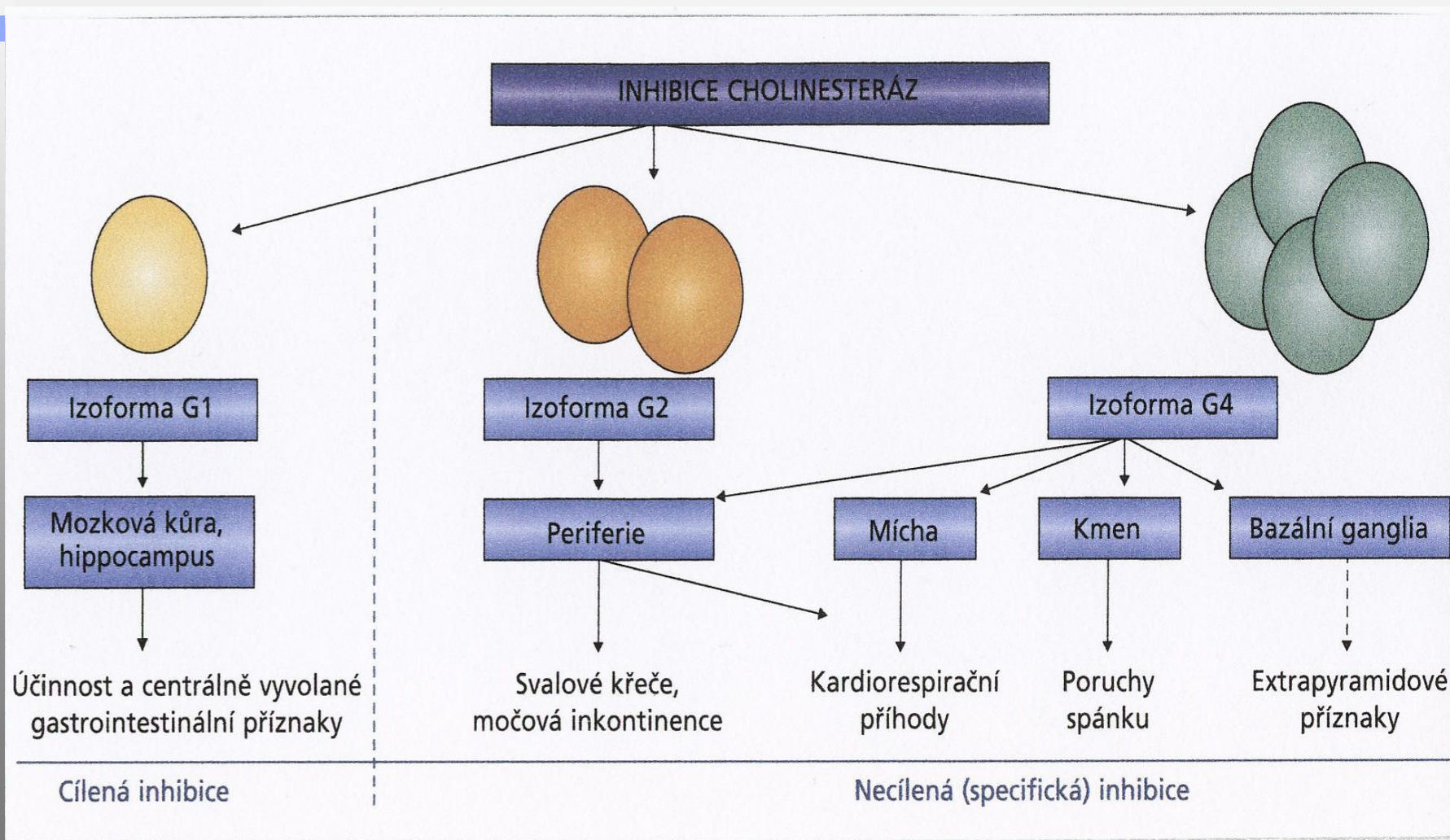
NÚ IACHe v eskalační fázi

<i>Faktory snižující akutních NÚ</i>	<i>Faktory zhoršující akut. NÚ</i>
Pomalejší titrace	Rychlejší titrace
Podávání s nebo po jídle	Zvyš. po velkých dávkách
Vyšší cholinergní deficit (DAT)	Nižší cholinergní deficit (VaD)
Muži, vyšší těl. hmotnost	Ženy, nižší těl. hmotnost
Předchozí léčba IACHe	První léčba IACHe
Chronická dopaminergní th.	
Současná léčba neuroleptiky	
Současná léčba antiemetiky	

NÚ IAChE v udržovací fázi

- Široké spektrum NÚ
- Zřídka vedou k nutnosti přerušit léčbu
- Závislé na konkrétní účinné látce
- Nejčastěji:
 - Související s CNS
 - Extrapyramidové
 - Svalové křeče a slabost
 - Inkontinence moči
 - KV bezpečnost

Mechanismus účinku IChE



Nežádoucí účinky inhibitorů AChE

NÚ C/P	Rivastigmin	Donepezil	Galantamin
GIT NÚ	+++	++	++
EP NÚ	+/-	+	+/-
Spánek	+/-	+	+
KV a respir.	+/-	+	+
Neklid	+	++	++
Bradykardie	+/-	+	+
Svalové křeče	+/-	+	+/-
Inkontinence	+/-	+	+/-

memantin

- **Nepatří mezi inhibitory cholinesteráz**
- **Ovlivňuje NMDA ionotropní glutamátergní receptory v CNS**
- **Stabilizuje Ca metabolismus neuronů a zlepšuje přenos signál**
- **Interaguje s dopaminovými agonisty a L-dopou, eliminován ledvinami**
- **Je možno jej kombinovat v inhibitory AChE**

memantin

- Účinný i u těžších stadií DAT
- Ovlivňuje kognitivní funkce i funkční schopnosti
- Účinný od 20b. MMSE
- VZP hrazen od 17 b. MMSE
- Terapeut. dávka 20 mg pro die, nutná titrace dávky, možno podávat v jedné denní dávce
- NÚ srovnatelné s placebem
- KI – přecitlivělost na účinnou látku

Mírný kognitivní deficit (MCI)

- **12-18% populace nad 65 let**
- **10-12% pacientů s MCI za rok přejde do demence**
- **Heterogenní skupina stavů a onemocnění**
- **Dříve benigní stařecká zapomnětlivost**
- **Zpomalení PMT, schopnost soustředění, činnosti vyžadující visuomotorickou koordinaci, prodloužení reakční doby**

Mírný kognitivní deficit (MCI)

- **Nápověda a připomenutí zlepší paměťový výkon**
- **Vystupňované příznaky MCI bývají součástí deprese ve stáří (pseudodementia)**
- **Průkaz poruchy vštípivosti, tj. ukládání informací do paměti je vždy patologický**
- **Každý starší člověk se subjektivním paměťovým úbytkem by měl být vyšetřen**

Mírný kognitivní deficit (MCI)

- 3 skupiny seniorů z hlediska kognice
- Nemocní trpící demencí
- Zdraví senioři
- Jedinci s kognitivním postižením nesplňujícím kriteria demence – riziková skupina pro rozvoj neurodegenerativní demence

Mírný kognitivní deficit (MCI)

- **Pro léčbu MCI nejsou jednoznačná doporučení**
- **Je snaha specifikovat pomocí biologických markerů skupinu nemocných ohrožených přechodem do demence**

Doporučení pro léčbu DAT

- **Nasazení IAChE při stanovení dg.**
- **U středně těžké a těžké demence zvážit nasazení memantinu jako monoterapie nebo v kombinaci s IAChE**
- **Nejsou důkazy o účinnosti ginko, NSA, nootropik, selegilinu, estrogenů, vit E, statinů či cerebrolysinu**

Algoritmus kognitivní léčby DAT

MMSE 25-13 b.	Inhibitor AChE
Neúčinnost po 6 měs.	Výměny inhibitoru AChE
Neúčinnost po 6 měs. MMSE 17-13 b.	Přidat memantin
MMSE 17-7 b.	Zaměnit inhibitor za memantin nebo nasadit memantin

Léčba LBD a demence u M.Parkinson

- Je přítomen výrazný cholinergní deficit
- Existují studie se všemi IChE prokazující zlepšení kognice i BPSD bez zhoršení expy symptomatiky
- Popisováno i zlepšení exekutivních funkcí a PM tempa u rivastigminu
- Účinnost memantinu u LBD a PDD nebyla podrobněji zkoumána

Dif. dg. demence u LBD a DMP – pravidlo jednoho roku

Lewy body demence	Demence u M.Parkinson
Halucinace iniciálně	Halucinace po levodopa
Menší progrese expy, výraznější porucha paměti	Plynulá progrese expy, výr. porucha exekutivních funkcí

Doporučení pro léčbu LBD a PDD

- **Doporučuje se použití IAChE**
- **V současnosti u nás schváleno jen pro rivastigmin, předpokládá se účinnost i u dalších IAChE**
- **Není dostatek důkazů pro použití memantinu v léčbě demence s Lewyho tělísky a demence u M.Parkinson**

Léčba frontotemporálních demencí

- **Specifická kausální léčba neexistuje**
- **Postižen převážně Dop a Ser systém**
- **Cholinergní přenos dlouho funkční**
- **Inhibitory AChE neúčinné, mohou stav i zhoršit**
- **Existují data o příznivém vlivu thymoprolaktik na poruchy chování**

Léčba frontotemporálních demencí

- U poruch chování dále neuroleptika 2. generace vč. tiapridu
- Deprese, stereotypie a desinhibice ovlivněny nejlépe AD III. generace – SSRI
- Studie s trazodonem do 300mg pro die s redukcí poruch chování a zlepšením nálady
- Z kognitiv zkoušen memantin, oficiální indikace dosud není

Vaskulární demence

- Četnost cca 10-15% všech demencí u pacientů nad 65 let
- Pacient hospitalizovaný pro první ischemický iktus má 5x vyšší pravděpodobnost rozvoje demence v následujícím roce
- Dosud často diagnostikována pomocí Hachinského škály
- Nyní průkaz přítomnosti demence, CV onemocnění a jejich souvislost

Typy vaskulárních demencí

- **Strategicky umístěný infarkt**
- **Multiinfarktová demence**
- **M. Binswanger – subkortikální ischemická leukoencephalopatie**

Vaskulární demence

- Předpokládá se cholinergní deficit úměrný tíži demence
- Byla zjišťována účinnost IChE jak u čisté VaD, tak u smíšených demencí
- Podávání IChE vedlo ke zlepšení kognice i BPSD
- Nejvíce studií je pro donepezil a rivastigmin, nezohledňují však typ VaD

Vaskulární demence

- **Memantin prokázal účinnost u mírné a středně pokročilé VaD – pomalejší kognitivní deteriorace, ne však klinicky významná, lék dobře snášen**
- **ASA nezlepšuje kognitivní stav pacientů s VaD**
- **Pentoxifylin srovnatelný s placebem co do účinku na kognitivní funkce, stejně jako Ca blokátory**

Doporučení pro léčbu VaD

- U pacientů s mírnou a středně těžkou VaD zvážit IChE – aktuálně jsou data pro donepezil
- Účinnost memantinu není aktuálně plně doložena, ale předpokládá se
- Nejsou důkazy pro účinnost ASA, vasodilatátorů, ginko na kognici u VaD
- Důraz kladen na primární a sekundární prevenci CV onemocnění (korekce TK, poruch lipid. metabolismu, DM..)

Léčba BPSD

- Často zatěžující více než vlastní kognitivní deficit
- Častý důvod psychiatrické intervence u dementních pacientů
- Kromě farmakologické intervence nutno použít i nefarmakologické postupy
- Je prokázán efekt léčby IAChE na výskyt BPSD, často nutná další komedikace

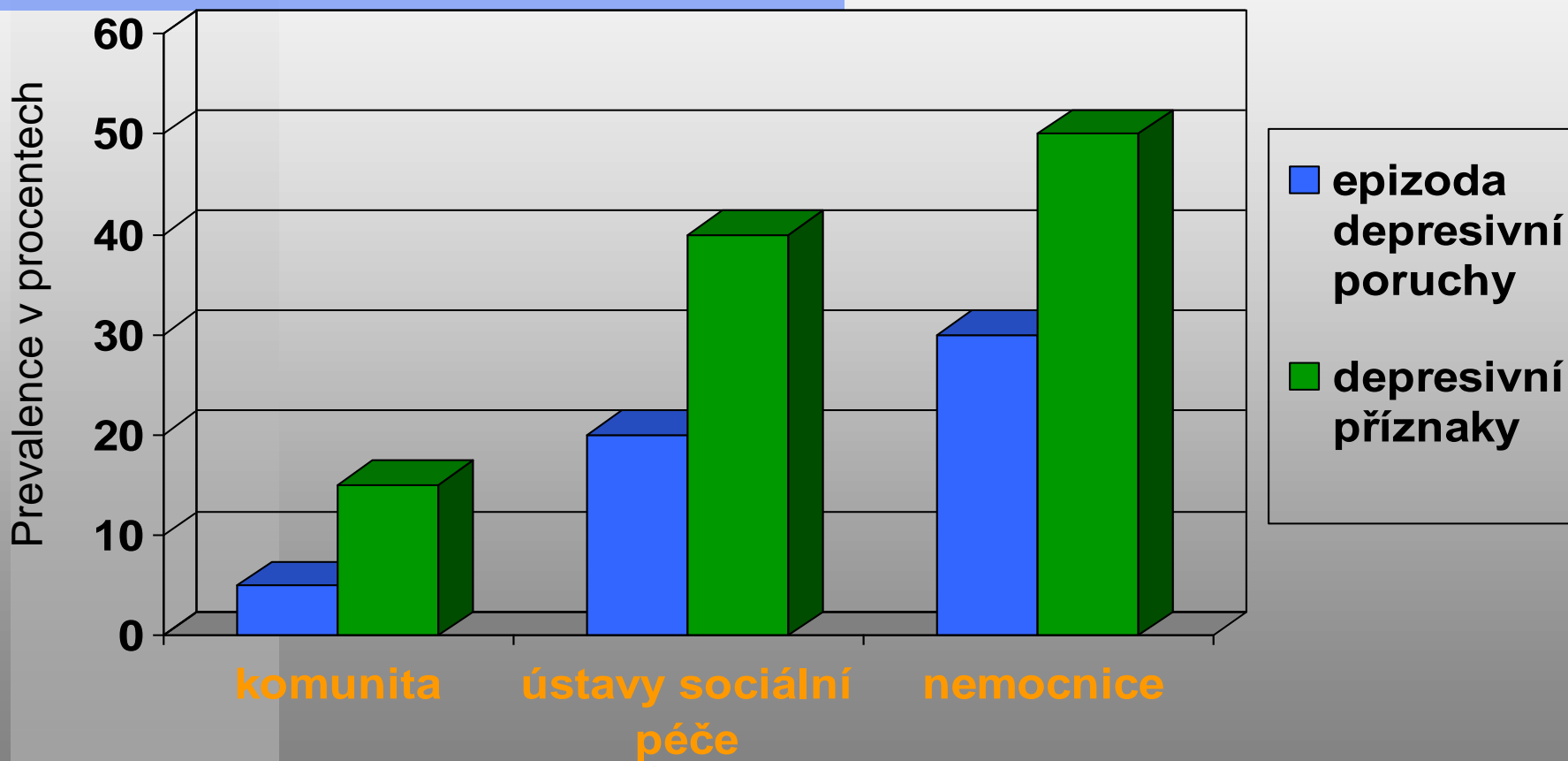
Léčba BPSD – nefarmakologické postupy

- **Behaviorální postupy – mohou redukovat problematické chování vytypováním a redukcí precipitujících faktorů a událostí**
- **Reminiscenční terapie – stimulace autobiografické paměti, výsledky nekonsistentní**
- **Validizační postupy zlepšující sebeúctu prostřednictvím kladných emocionálních vazeb z minulosti – výsledky nekonsistentní**
- **Podpůrná PT pomáhá vyrovnání se s diagnosou v časných fázích nemoci**
- **Největší efekt v kombinaci farmakologických a nefarmakologických postupů**

Léčba BPSD – poruchy nálady

- Deprese a anxieta přítomna u 20-60% dementních, 10-30% plně vyjádřena
- Deprese nejčastěji u VaD s maximem postižení subkortikálně
- Z antidepresiv nejvíce dat pro SSRI – nejlepší výsledky vykazoval ve studiích citalopram a sertralin
- Kromě tricyklik možno použít AD všech generací

Deprese v populaci starší 65 let



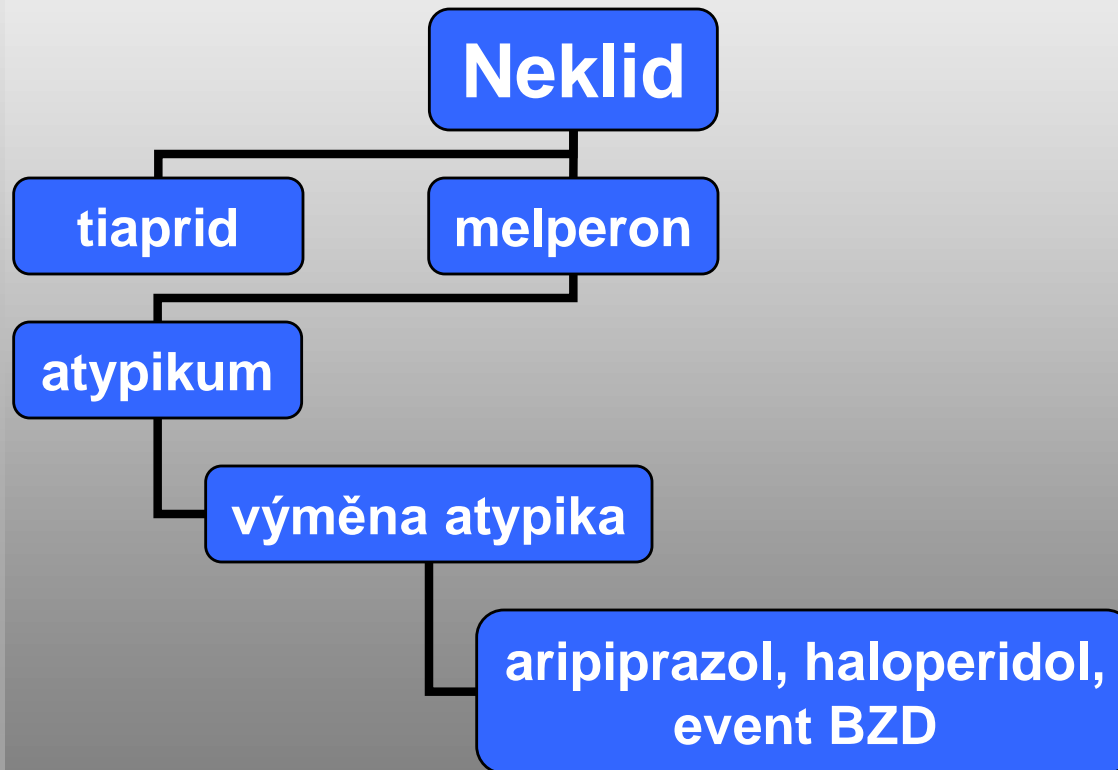
Léčba BPSD - úzkost

- Zpravidla dobře ovlivněna antidepresivy
- BZD doporučeny pouze u jednoznačně dominující anxiety
- Z BZD dop. preferovat látky s krátkým biol. poločasem – oxazepam, lorazepam, případně bromazepam, alprazolam
- Dobrý efekt tiapridu v kontrole úzkosti u dementních, především u DAT
- Nejsou data pro karbamazepin, valproát ani lithium, buspiron, i když fungují

Léčba BPSD - neklid

- Vedle nefarmakologických postupů jsou základem antipsychotika
- Doporučeno preferovat AP 2. gen.
- Použití antipsychotik bez rozdílu generace zvyšuje mortalitu nemocných – u LBD 2-3x
- Dlouhodobě příznivě ovlivňují IACHÉ a memantin

Algoritmus léčby neklidu u demencí



Doporučení sledování stavu pacientů léčených IAChE a memantinem

- **Sledovat compliance**
- **Sledovat efektivitu – kognici, aktivity denního života a behaviorální sympt.**
- **U pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem před nasazením provést Ekg**
- **U rychle progredujících demencí zvážit vysazení léčby a zhodnocení progrese**
- **Při zrychlení progrese znovunasadit léčbu**

Preskripční regulace v ČR

- **MMSE 25-13 b. pro léčbu IChE od března 2010 pro donepezil**
- **MMSE 17-6 b. pro léčbu memantinem**
- **Kontroly po 3 měsících**
- **Vysazení léčby při zhoršení o 2 a více bodů/ 3 měs, nebo zlepšení nad 20 b.**
- **Schválení a úhrada IChE pro léčbu LBD a PDD jen pro rivastigmin**

Doporučená změna preskripčních pravidel

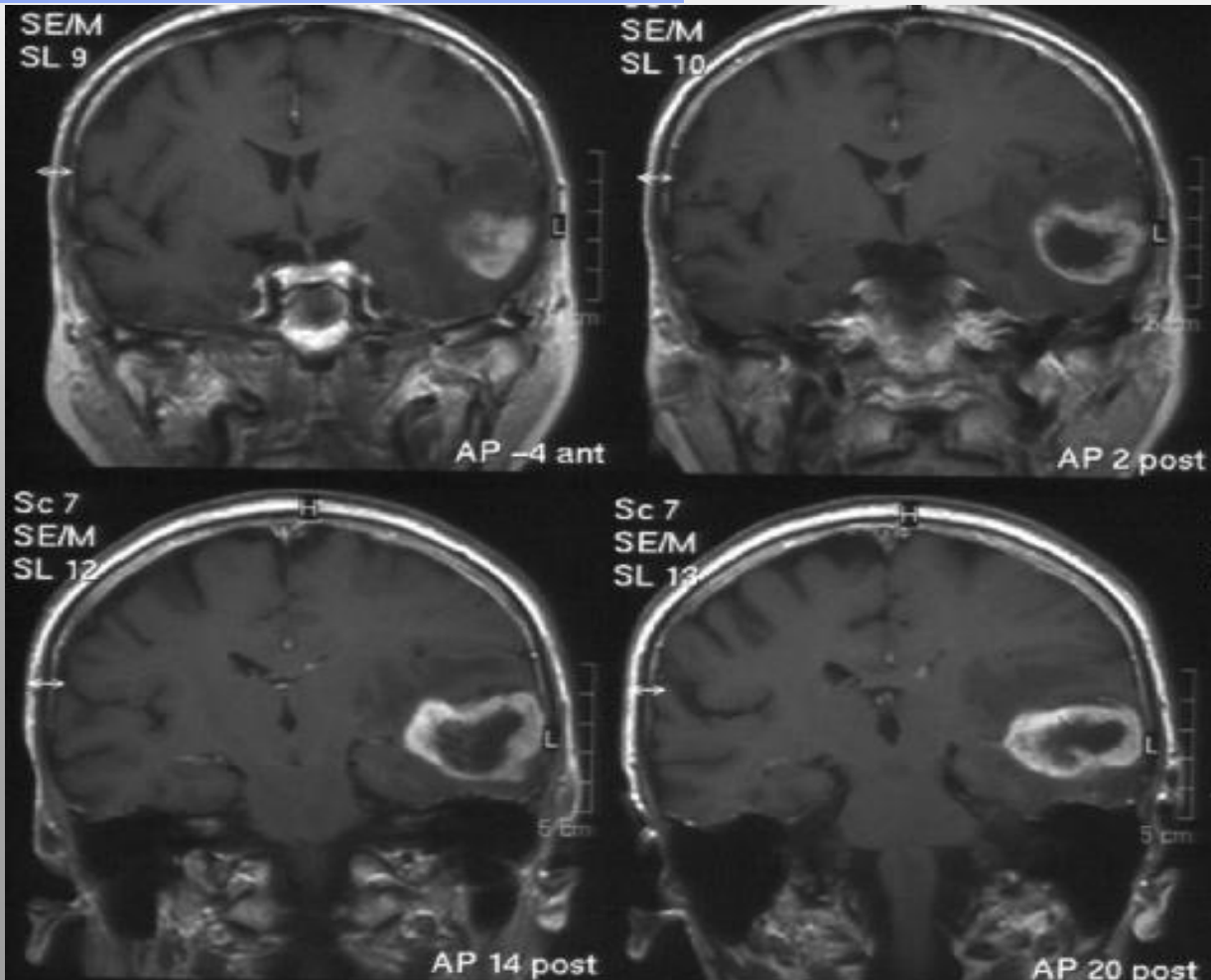
- **Léčbu IACHÉ schválit pro DAT, PDD, LBD a VaD a smíšené demence**
- **Léčbu hradit i v ranných fázích onemocnění – MMSE 25-20 bodů pro všechny inhibitory ACHE**
- **Neukončovat léčbu při poklesu MMSE o více než 2 body/3 měs a zlepšení nad horní hranici**

Nová léčba DAT

- **Ve stadiu klinického zkoušení**
 - **Anti – amyloidové postupy**
 - **Inhibitory gama sekretasy,
beta sekretasy**
- Vakcinace proti beta-amyloidu**

Glioblastom levého T laloku

(mylně diagnostikován jako DAT, léčen IAChE)



Děkuji za pozornost

Těším se na shledanou