

Pregledni prispevek/Review article

DILEME PRI ZDRAVLJENJU ALZHEIMERJEVE BOLEZNI

DILEMMAS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Aleš Kogoj, Lea Žmuc-Veranič

Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

Prispelo 2006-01-17, sprejeto 2006-06-01; ZDRAV VESTN 2006; 75: 469–74

Ključne besede *Alzheimerjeva bolezen; diferencialna diagnoza; psihofarmakoterapija; ukinitiv zdravljenja; izobraževanje*

Izvleček

Izhodišča *Kljub jasno postavljenim merilom s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje, po katerih lahko pričnemo zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, se v praksi pojavljajo mnoge dileme: kdaj pričeti in predvsem kdaj zaključiti zdravljenje, kolikšen naj bo odmerek, ali je zdravljenje sploh učinkovito in zato smiselno.*

Zaključki *V Sloveniji čedalje več bolnikov in/ali njihovih svojcev poišče pomoč v začetnih stadijih demence, vendar pa si bo kljub temu še naprej potrebno prizadevati za boljšo obveščenost in izobraževanje laikov pa tudi strokovnih delavcev. Pravilna diagnoza je temelj uspešnega zdravljenja. Zgodnja diagnoza Alzheimerjeve bolezni ni vedno enostavna zaradi vpliva telesnih bolezni, duševnih motenj ter iatrogenih ??? vzrokov upada spoznavnih sposobnosti. V pomoč so lahko merila za klinično diagnozo Alzheimerjeve bolezni. Ob tem se pogosto srečujemo s klinično slabo opredeljenim področjem mešane etiologije vaskularne demence in Alzheimerjeve bolezni. V prispevku so opisane lastnosti in pomanjkljivosti uporabe priporočenega Kratklega preizkusa spoznavnih sposobnosti. Zdravljenje naj bi, ob upoštevanju meril Zavoda za zdravstveno zavarovanje, začeli čim prej. Prekinitev zdravljenja je prepuščena individualni presoji posameznika, smiselna pa je zaradi izraženosti neželenih učinkov, ob pomanjkanju učinkovitega delovanja in v poznem stadiju bolezni.*

Key words *Alzheimer's disease; differential diagnosis; psychopharmacology; treatment discontinuation; education*

Abstract

Background *Many dilemmas remain despite the fact that the Health Insurance Institute of Slovenia made criteria for the treatment of patients with Alzheimer's disease. They include the appropriate dosage and criteria for determining the effectiveness and reasonability of treatment.*

Conclusions *More and more patients and/or their relatives are asking for help in early stages of dementia in Slovenia however further information and education of laics as well as experts will be needed. Furthermore, accurate diagnosis represents a successful treatment. Due to different reasons of cognitive impairment i. e. somatic health problems, mental illnesses and iatrogenic causes, early diagnosis of Alzheimer disease is not very easy. Diagnostic criteria for clinical diagnosis of Alzheimer's disease can be helpful. During the diagnostic process,*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Mag. Aleš Kogoj, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

we often meet with the clinically poorly defined area of mixed vascular dementia and Alzheimer's disease. Characteristics and deficiency of the Mini Mental State Examination are described. Treatment should be started as soon as possible but we should take into consideration the recommendations of the Health Insurance Institute of Slovenia. Treatment discontinuation depends on the individual judgement and is reasonable due to adverse effects, lack of effectiveness and in late stages of the disease.

Uvod

Medtem ko je bilo splošno sprejeto doktrinarno stališče za zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo (AB) z inhibitorji acetilholinesteraze (Ache), katerim se je kasneje pridružil še antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatnih receptorjev – memantin, je bolnike, njihove svojce, nevladne organizacije in ne nazadnje strokovno javnost razburilo preliminarno poročilo angleškega National Institute for Clinical Excellence (NICE) (1). Omenjeni inštitut je kasneje v revidiranih priporočilih omilil svoja stališča, najverjetneje zaradi burnega odziva tako združenj, namenjenih bolnikom z AB, kot tudi strokovnih organizacij. V revidiranih priporočilih (2) menijo, da uporaba inhibitorjev Ache (donepezila, galantamina in rivastigmina) v začetnem stadiju AB ter uporaba memantina pri zmerno težkem in poznem stadiju AB v breme National Health System ni upravičena. Dopuščajo pa možnost uporabe inhibitorjev Ache pri zmerno izraženi AB (opredeljena je z doseženim rezultatom na Mini Mental State Examination od 10 do 20 točk) (2). Zanimivo je, da ne oporekajo učinkovitosti omenjenih zdravil, saj ugotavljajo, da so študije potrdile izboljšanje spoznavnih sposobnosti in izboljšanje globalne ocene v primerjavi s placebom. Njihovo mnenje pa je, da so razlike premajhne, da bi bile stroškovno upravičene. Ob tem pa dopuščajo možnost nadaljevanja zdravljenja pri bolnikih, ki že prejemajo zdravila. Kolikšna naj bi torej bila učinkovitost zdravila, cena zdravljenja in zdravja, ne samo bolnikov, temveč tudi njihovih svojcev, da bi bilo zdravljenje upravičeno? V razmislek naj navedemo še podatek študije, v kateri so primerjali obravnavo bolnikov z demenco v šestih različnih evropskih državah, in sicer v Španiji, Franciji, Veliki Britaniji, Italiji, Nemčiji in na Poljskem (3). V omenjenih državah v povprečju mine 20 mesecev od prvih bolezenskih znakov do postavljene diagnoze, najmanj v Nemčiji (10 mesecev) in največ v Veliki Britaniji (32 mesecev). Omenjeni čas je sicer odvisen od poučenosti bolnikov in njihovih svojcev, vendar pa tudi od odnosa zdravstvene službe do demence in s tem obravnave. Žal ni podatkov o rezultatih zdravljenja v omenjenih državah.

Učinkovitost zdravljenja

V smernicah American Academy of Neurology, ki so bile objavljene že leta 2001, so navedeni inhibitorji Ache kot standard zdravljenja AB (4). Podobno je tudi mnenje European Federation of Neurological Societies, ki meni, da obstaja dovolj dokazov o učinkovitosti omenjenih treh inhibitorjev Ache ter memantina za zdravljenje AB (5).

V nasprotju z mnenjem NICE v pregledih kontroliranih študij, ki jih redno opravlja Cochrane review, zaključujejo, da obstaja dovolj dokazov za klinično učinkovitost donepezila (6), galantamina (7), rivastigmina (8) in memantina (9).

Svoja stališča o zdravljenju so po objavljenem priporočilu NICE podali tudi v Alzheimer Europe (10):

- klinične študije so dokazale učinkovitost;
- bolniki z demenco in njihovi svojci poročajo o izboljšanju v 73–76 %;
- možnost zdravljenja je pripomogla k temu, da so bolniki prej diagnosticirani, kar omogoča tudi zgodnjo pomoč in svetovanje bolnikom ter njihovim svojcem;
- priporočila NICE bi še dodatno diskriminirala že tako ožigosano populacijo starejših;
- ustvarila bi neenakopraven položaj bolnikov znotraj EU.

Poleg tega oporekajo NICE, ker standardna farmakoe ekonomska ocena ni primerna za oceno stroškovne učinkovitosti pri demenci, saj ne upošteva obremenitev svojcev in kakovosti življenja bolnika.

Diagnoza

Pravilna diagnoza je temelj uspešnega zdravljenja. Zgodnja diagnoza AB pa ni vedno enostavna, saj na upad spoznavnih sposobnosti vplivajo tudi telesne bolezni (npr. hipotiroidizem, hipertiroidizem, hipoparatiroidizem, hiperparatiroidizem, Addisonova, Cushingova bolezen, hipoglikemična stanja, jetrna in ledvična odpoved, hipoksija, aritmije, vnetne bolezni krvnih žil, hipovitaminoze – tiamin, niacin, folna kislina, B12 in druge), duševne motnje (predvsem delirij in depresija) ter mnoga zdravila (predvsem psihotropna zdravila in še zlasti tista z antiholinergičnim delovanjem) (11).

Kljub postopnemu napredku pri določanju bioloških označevalcev ostaja diagnoza AB še vedno klinična, ob izključitvi ostalih možnih vzrokov demence. V pomoč so nam lahko tudi različna diagnostična merila (Mednarodna klasifikacija bolezni – MKB 10 (12), Diagnostični in statistični priročnik – DSM IV (13), merila National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke / Alzheimer's Disease and Related Disorders Association – NINCDS/ADRDA (Razpr. 1) (14). Preden se odločimo za zdravljenje z inhibitorji Ache ali memantinom, moramo izključiti reverzibilne in iatrogene vzroke upada spoznavnih sposobnosti (primera 1 in 3).

Rezultati nekaterih dvojno slepih študij kažejo ugodne rezultate zdravljenja vaskularne demence z inhibitorji Ache in memantinom (15–18). European Federation

Razpr. 1. *NINCDS/ADRDA kriteriji za klinično diagnozo verjetne Alzheimerjeve bolezni.*Table 1. *NINCDS/ADRDA criteria for clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease.*

1. **Demenca**
Dementia
 - ugotovljena s kliničnim pregledom in established by clinical examination and
 - dokumentirana s Kratkim preskusom spoznavnih sposobnosti (KPSS-MMSE), Blessed Dementia Scale ali podobnimi lestvicami in documented by the Mini-Mental Test, Blessed Dementia Scale or some similar examination and
 - potrjena z nevropsihološkim pregledom confirmed by neuropsychological examination
2. Deficiti na dveh ali več področjih spoznavnih sposobnosti
Deficits in two or more areas of cognition
3. Napredujoče slabljenje spomina in ostalih spoznavnih sposobnosti
Progressive worsening of memory and other cognitive functions
4. Brez motenj zavesti
With no disturbance of consciousness
5. Začetek med 40. in 90. letom, najpogosteje po 65. letu
Onset between ages 40 and 90, most often after age 65
6. Brez prisotnosti sistemskih motenj ali možganskih bolezni, ki lahko same povzročijo napredujoče slabljenje spomina in ostalih spoznavnih sposobnosti
Absence of systemic disorders or other brain diseases that in and of themselves could account for the progressive deficits in memory and cognition

Diagnozo verjetne Alzheimerjeve bolezni podpirajo**The diagnosis of probable Alzheimer's disease is supported by**

1. Napredujoč upad specifičnih spoznavnih sposobnosti, katerih posledica so
Progressive deterioration of specific cognitive functions which may result in
 - afazija (nesposobnost govornega izražanja pri ustreznem govornem aparatu)
aphasia (loss of word comprehension ability)
 - apraksija (nesposobnost smotrnega motoričnega delovanja navzlic ohranjeni sposobnosti posameznih gibov)
apraxia (loss of ability to perform complex tasks involving muscle coordination)
 - agnozija (motnje spoznavanja s posameznimi čuti kljub neokrnjenim senzorni funkciji)
agnosia (loss of ability to recognize and use familiar objects)
2. Spremembe dnevne aktivnosti ali vedenjskih vzorcev
Changes in daily activities and altered patterns of behavior
3. Podatki o podobnih motnjah v družini, zlasti ob nevropatološki potrditvi
Family history of similar disorders, particularly if confirmed neuropathologically
4. Laboratorijski rezultati:
Laboratory results:
 - normalni rezultati standardne lumbalne punkcije
normal lumbar puncture findings
 - normalna možganska aktivnost ali nespecifične spremembe, kakršne predstavljajo počasnejši valovi v EEG posnetku
normal pattern or non-specific changes in EEG, such as increased slow-wave activity
 - znaki cerebralne atrofije dokazane z računalniško tomografijo in znaki napredujoče atrofije ob ponovnem pregledu
evidence of cerebral atrophy on CT with progression documented on follow-up observation

Ostali klinični znaki, ki se ujemajo z diagnozo verjetne Alzheimerjeve bolezni, po izključitvi drugih mogočih vzrokov demence.**Other clinical features consistent with the diagnosis of probable Alzheimer's disease, after exclusion of causes of dementia other than Alzheimer's disease.**

1. Platoji v poteku bolezni
Plateaus in the course of progression of the illness
2. Pridruženi znaki depresije, nespečnosti, inkontinenca, blodnje, iluzije, halucinacije, izguba telesne teže, spolne motnje in verbalni, čustveni ali fizični izbruhi
Associated symptoms of depression, insomnia, incontinence, delusions, illusions, hallucinations, weight loss, sexual disorders and verbal, emotional or physical outbursts
3. Druge nevrološke nepravilnosti zlasti v napredovalem stadiju bolezni vključujejo motorične znake, kot so: povečan mišični tonus, mio-klonus, motnje hoje
Other neurologic abnormalities, especially with more advanced disease and including motor signs such as increased muscle tone, myoclonus or gait disorder

4. Epileptični napadi v napredovalem stadiju bolezni
Seizures in advanced disease
5. Izvid računalniške tomografije je lahko primeren za starost
CT findings can be normal for age

of Neurological Societies meni, da so podatki še pomanjkljivi (5). Podobni so zaključki skupine Cochrane, ki opozarja, da ni dovolj podatkov o učinkovitosti memantina (19), donepezila in rivastigmina pri zdravljenju vaskularne demence (20, 21). Poleg tega opozarjajo na pomanjkanje primernih kliničnih meril za vaskularno demenco. Po merilih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZSZ) vaskularna demenca ni indikacija za zdravljenje z inhibitorji Ache. Ob dejstvu, da je 6–11 % demenc kombinacija AB in vaskularne demence (22), se postavlja vprašanje, ali je v teh primerih zdravljenje z inhibitorji Ache smiselno in predvsem, kdaj imamo opravka s »čisto« AB in »čisto« vaskularno demenco (primera 2 in 3).

Demenca z Lewyjevim telesci še ni opredeljena v MKB 10. Po mnenju nekaterih sodi skupaj s Parkinsonovo boleznijo v spekter bolezni z Lewyjevim telesci. V navodilih ZZSZ še ni omenjena kot indikacija za zdravljenje z inhibitorji Ache kljub dokazom o učinkovitosti zdravljenju (5, 23). Pomembno je tudi dejstvo, da inhibitorji Ache lahko ublažijo psihotična doživetja, ki so pri demenci z Lewyjevim telesci pogosto prisotna že v začetnem stadiju bolezni (24). Ob tem pa so bolniki praviloma precej občutljivi za neželene učinke antipsihotikov (25).

Primer 1

82-letna gospa je ob prvem pregledu kot glavni težavi navajala bolečine v križu in pozabljivost (pozabljala je odprta vrata, ni ugasnila plina na štedilniku, v trenutku ni vedela, kaj je želela povedati). Vsilevale so se ji misli na samomor, tresla se je, pogosto je bila utrujena, v glavi ji je šumelo in se ji vrtelo. Skrb zase je zmogla. Tek je imela dober. Imela je povišan krvni sladkor, pred dveh letoma naj bi imela blažjo možgansko kap. Ob prvem pregledu je bila vsestransko orientirana, čustveno pretežno ustrezna, občasno neustrezno vesela, sicer pa je bila opazna tudi tesnoba. Prisoten je bil zmerno izrazit upad spoznavnih sposobnosti. Na Kratkem kognitivnem testu (Syndrom Kurz Test – SKT) (26) je dosegla 14 točk, kar je že pomemben upad spoznavnih sposobnosti. Testa risanja ure (TRU) ni zmogla kot tudi ne nekaterih testov izvršilnih dejavnosti. Prisoten je bil refleks šobljenja in minimalen tremor rok. Prejemala je sertralin 200 mg zvečer in antiholinergik biperiden 3 × 2 mg zaradi tremorja rok. Ob pregledu ji je bilo svetovano, da preneha jemati biperiden. Opravljene laboratorijske preiskave (hemogram, hepatogram, elektroliti, TSH) so bile v mejah normale, napotena je bila na CT glave, ki je pokazal atrofične spremembe.

Dva meseca kasneje je bila ponovno na pregledu, še vedno je razmišljala o samomoru, vendar je že izražala željo po življenju. Kot posledica ukinitve antiholinergika biperidena je bilo opazno izboljšanje spoznavnih sposobnosti, na SKT je dosegla 6 točk, kar je glede na normativne vrednosti blag upad spoznavnih sposobnosti. Uveden je bil inhibitor Ache, sertralin je prejemala dalje v manjšem odmerku 100 mg zvečer.

Sedem mesecev kasneje se je na pregledu pohvalila, da ji »besede ne zmanjkajo«, prav tako ni več pozabljala zapirati plina ali zapreti vrat. Na testu SKT je dosegla opazno

izboljšanje (3 točke), kar ustreza normalnim vrednostim, imela pa je še težave s TRU. Tremor rok ni bil več opazen. Primer kaže negativen učinek nekaterih zdravil (zlasti zdravil s centralnim antiholinergičnim delovanjem) na spoznavne sposobnosti. Posledica je poslabšanje ali celo nastanek klinične slike demence. Ker ni zanesljivo mogoče opredeliti začetka tremorja, bi ta lahko bil tudi posledica antidepresiva sertralina, ki pa je izzvenel ob zmanjšanju odmerka.

Primer 2

72-letna gospa je prvič obiskala gerontopsihiatrično ambulanto na pobudo svaka. Sama ni opazila, da bi imela kakšne težave, svak pa je povedal, da opazajo, da se je po preselitvi k njim večkrat zgubila v bližnji okolici, imela je težave pri kuhanju, ni znala odkleniti vrat. Gospa ni bila časovno in krajevno orientirana, situacijsko pa je bila primerno orientirana ob pomoči. Delovala je tesnobo, bila je brez formalnih motenj mišljenja, občasno so se pojavile težave s poimenovanjem, prisoten pa je bil upad spoznavnih sposobnosti. Na Kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (KPSS) je dosegla 19 točk s težavami pri odloženem priklicu. Priporočeno ji je bilo, da naredi laboratorijske preiskave, ki so bile v mejah normale (razen povišanega krvnega sladkorja), EKG in CT glave. Prejemati je začela inhibitor Ache.

Tri mesece kasneje je gospa povedala, da se počuti dobro, sprva pa je bila nervozna. Svak je povedal, da se mu zdi, da bolezen miruje. Na KPSS je dosegla 21 točk. Povišan je bil odmerek inhibitorja.

Čez dva meseca je svak povedal, da še zamenja posamezna imena, da pa nima volje do dela in da je do neznanec zelo zgovorna. Opazno je bilo izboljšanje spoznavnih sposobnosti, na KPSS je dosegla 26 točk, bila pa je nakazano hipobulična. CT glave, ki ga je medtem opravila, je pokazal manjše ishemično področje desno frontotemporalno, simetrično širše likvorske prostore in širše prostore girusnih brazd. V zdravljenje ji je bil zaradi hipobulije uveden paroksetin 20 mg, donepezil pa ukinjen zaradi domnevno vaskularne etiologije demence. Sedem mesecev po prvem pregledu je sama menila, da še zmore domača opravila. Sestra, ki jo je spremljala, pa je povedala, da je po ukinitvi inhibitorja Ache postala manj spontana, ni šla več v družbo, več težav naj bi imela z osebno higieno, skrivala je umazano perilo, hitro je pozabila, kar je slišala novega, občasno je izgubila orientacijo, doma ni našla sanitarij in stikala, svaka ni več prepoznavala, sestro pa je prepoznavala kot tri različne osebe. Bila je vsestransko pomanjkljivo orientirana, hipobulična, nespontana in redkobesedna. Na KPSS je dosegla 15 točk, bila je brez znakov svežega cerebrovaskularnega infulta. Ponovno ji je bil uveden inhibitor Ache. Neobičajno izrazito izboljšanje rezultata na KPSS bi lahko kazalo tudi na druge pomembne dejavnike, je pa ukinitvi inhibitorja Ache kmalu sledilo poslabšanje. Področje demenc s kombinirano etiologijo ostaja klinično slabo opredeljeno.

Primer 3

V (nevrokirurški) ambulantni se je danes 75-letni gospod prvič oglašil pred petimi leti zaradi tresenja desne roke, zaradi česar se ni mogel več briti, pisati in jesti. Imel je težave z desno nogo, ki jo je povlekel za seboj, hitro se je utrudil. Te težave so trajale leto in pol. Ob prvem pregledu je bilo opaziti borno mimiko, zmerno grobo tresenje desnice pri mirovanju, zlasti se je tresel palec, motena je bila sposobnost hitrega koordiniranega izvajanja anta-

gonističnih gibov desno, v desnem komolcu je bil rahlo povišan mišični tonus fleksorjev in ekstenzorjev, v desnem zapestju pa izrazit fenomen zobatega kolesa. Pri hoji je podrsaval z desno nogo, z desnico hoje ni spremljal, z levico pa jo je spremljal normalno. Marca 2000 so na CT glave ugotavljali manjše starejše lakunarne infarkte v področju korone radiate obojestransko. Prišel je prejemati biperiden 3 × 2 mg. Ob naslednjem pregledu čez dva meseca je bolnik tožil, da postaja pozabljiv, sicer pa je bil tremor desnega palca še vedno prisoten, fenomen zobatega kolesa v desnem zapestju prav tako, hodil je bolj živahno, hoje z desnico še vedno ni spremljal.

Težave s spominom je bolnik še večkrat opažal. V obdobju od januarja 2001 do junija 2005 je še večkrat potožil zaradi težav s spominom, imel je težave s pisavo, ki je bila sprva običajne velikosti, nato pa je postajala čedalje manjša, še vedno so bile prisotne težave v smislu parkinsonskih znakov, tožil je tudi zaradi hitre utrudljivosti. V tem obdobju je opravil preiskavo MRI, ki je pokazala ishemične spremembe v obeh cerebralnih hemisferah. Ves čas je prejemal biperiden 3 × 2 mg. Ker je navajal neželenе učinke, je bila ukinjena levodopa in karbidopa, kasneje še levodopa in benserazid. Zaradi spominskih težav je bil uveden inhibitor Ache s postopnim poviševanjem odmerka. Pred uvedbo KPSS ni bil narejen. Kot je kasneje sam navedel, je bil »umsko bolj svež«.

Ob prvem pregledu v gerontopsihiatrični ambulanti junija 2005 je bolnik navajal dalj časa trajajoče težave s spanjem, prav tako ni zmozel samostojno hoditi, ker je imel občutek nemoči v desnem udu, zato ga je bilo strah hoje. Bil je vsestransko orientiran, hipomimičen, izražena je bila mikrografija, povečan je bil tonus desne roke in prisoten fenomen zobatega kolesa. Na KPSS, ki je bil narejen prvič, je dosegel 28 točk. Odmerek biperidena mu je bil postopno znižan do popolne ukinitve, prav tako tudi inhibitor Ache. Kljub navedbi o neželenih učinkih po uvedbi levodope in karbidope smo se odločili za ponovno poizkusno uvedbo slednjega. Tokrat ni navajal neželenih učinkov. Uveden je bil tudi kvetiapin 25 mg zvečer. Čeprav ni več prejemal inhibitorja Ache, ni bilo opaznega poslabšanja spoznavnih sposobnosti. Bil pa je zadovoljen, ker je imel manj težav s spanjem in je lahko ponovno hodil samostojno.

Priporočljivo zdravljenje

Zdravljenje z inhibitorji Ache naj bi pri bolnikih z blago in zmerno izraženo obliko Alzheimerjeve bolezni začeli čimprej (27), kar običajno ustreza 26–10 točkam na KPSS. Zaradi enostavnosti je tako merilo povzel tudi ZZS (28). Zavedati pa se moramo omejitev vseh presejalnih testov, vključno z verjetno najbolj pogosto uporabljenim KPSS. Ena od pomembnih pomanjkljivosti slednjega je slaba občutljivost. Pri standardni kritični vrednosti, manjši od 24 točk, je občutljivost 53 % do 71 % in specifičnost 94 % do 100 % (29, 30, 31). V slovenski populaciji je dosežen najboljši kompromis med (še vedno nizko) občutljivostjo (63 %) in specifičnostjo (86 %) pri vrednosti 26/25 točk (31). Druga pomanjkljivost pa je pomemben vpliv izobrazbe. Starejši od 65 let z 1–4 leti šolanja v povprečju ne presegajo 22 točk, kljub temu pa niso dementni (32). V nasprotju z njimi pa lahko visoko izobraženi bolniki z značilnimi znaki demence presežejo vrednost 26 točk. Zato je zlasti pri slednjih pogosto potrebna temeljita nevropsihološka ocena, ki potrdi pomemben upad spoznavnih sposobnosti. KPSS je tudi

slabo občutljiv za motnje izvršilnih funkcij (33) in za subkortikalne demence (34).

Pri zdravljenju z inhibitorji Ache vedno težimo k največjemu možnemu odmerku, ker je učinek odvisen od odmerka. Ni pa smiselno prekoračiti predpisanih največjih odmerkov, ker se zaradi presinaptične inhibicije učinkovitost zmanjša (35). Seveda je potrebno pri oceni končnega odmerka upoštevati poleg neželjenih učinkov tudi zelo majhno ali zelo veliko telesno težo. S postopnim večanjem odmerka zmanjšamo možnosti za neželene učinke.

Kombinacija dveh inhibitorjev Ache ni smiselna. Z uveljavitvijo memantina, ki ima povsem drugačen mehanizem delovanja, pa se je logično zastavilo vprašanje, ali je smiselno uporabljati kombinacijo inhibitorja Ache in memantina. Zaenkrat je na voljo le omejeno število študij, ki kažejo, da lahko ob kombinaciji zdravil dosežemo večji učinek. V tovrstnih študijah so bili vključeni bolniki v srednjem ali poznem stadiju bolezni (36, 37).

Na vprašanje, ali lahko morda inhibitorji Ache nekoliko upočasnijo razvoj AB, še ni nedvoumnega odgovora. Morda lahko povečajo delež topnega amiloidnega prekursorskega proteina (s-APP), zmanjšajo raven celotnega amiloidnega proteina beta ($A\beta$) in $A\beta_{1-42}$ ali zmanjšajo nastajanje $A\beta$ (38).

Prekinitev zdravljenja

V nasprotju z navodili, ki opredeljujejo začetek zdravljenja AB, pa je prekinitev zdravljenja z oceno, kdaj zdravljenje ni več učinkovito, prepuščena individualni presoji. Zdravljenje s posameznim pripravkom razumljivo prekinemo zaradi zelo izraženih neželenih učinkov. Kljub temu da so mehanizmi delovanja različnih inhibitorjev Ache podobni, so razlike med njimi tolikšne, da se neželeni učinki ob zamenjavi inhibitorja Ache pogosto ne pojavijo.

Zdravljenje prekinemo tudi ob pomanjkanju učinkovitega delovanja. Presoja tega pa je kompleksna. Zaradi degenerativne narave AB načeloma lahko štejeemo za uspeh zdravljenja že stabilizacijo klinične slike, četudi brez opaznega izboljšanja. Klinična ocena naj vključuje klinični pregled, heteroanamnestične podatke in uporabo testov za (vsaj osnovno) oceno spoznavnih sposobnosti ter oceno vedenjskih in psihičnih sprememb. Ocena svojcev zajame daljše obdobje, vendar pa je zelo podvržena subjektivni presoji in pričakovanjem (včasih tudi nerealno visokim). Ocena brez upoštevanja heteroanamnestičnih podatkov je lahko zelo zavajajoča pri nihajočih spoznavnih sposobnostih, kar je tipično za demenco z Lewyjevim telesci. Do pomembnega nihanja lahko pride tudi zaradi poslabšanja telesne bolezni (npr. infekcije, srčno popuščanje ...). Na oceno vplivajo poleg tega tudi depresivno razpoloženje, ura pregleda (mnogi bolniki postanejo nemirni v popoldanskem in večernem času), spremljajoča delirantna simptomatika, utrujenost, povezana z daljšim čakanjem v čakalnici na pregled, in mnogi drugi dejavniki. Z uporabo standardiziranih testov (npr. KPSS) zmanjšamo vpliv subjektivne presoje. Taka ocena pa ne more izločiti vpliva trenutnih razmer.

Zdravljenje z inhibitorji Ache je smiselno prekiniti v poznem stadiju bolezni, ko je upad sposobnosti že tolikšen, da tudi ob prekinitvi zdravljenja ne pride do poslabšanja klinične slike (spoznavne sposobnosti ter vedenjske in psihične spremembe). Ob zgodaj postavljeni diagnozi naj bi torej zdravljenje trajalo več let.

Zaključki

V zadnjih letih opazamo pozitiven trend, da bolniki prihajajo prej na pregled, nekateri še v stadiju blage kognitivne motnje, drugi samo zaskrbljeni. Veliki del bolnikov pa je še vedno deležen obravnave preporno ali pa nikoli. Zato se bo tudi v naslednjih letih potrebno prizadevati za boljše obveščenost in izobraževanje laikov, pa tudi strokovnih delavcev.

Literatura

1. National Institute for Clinical Excellence. Appraisal consultation document: Alzheimer's disease - donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review). National Institute for Health and Clinical Excellence Sep 2005. Dosegljivo na: www.nice.org.uk/page.aspx?o=245908
2. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (appraisal consultation). National Institute for Health and Clinical Excellence Feb 2006. Dosegljivo na: www.nice.org.uk/page.aspx?o=288826.
3. Bond J, Stave C, Sganga A, O'Connell B, Stanley RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Internat J Clin Practice* 2005; 59 Suppl 146: 8-14.
4. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, 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(9): 1154-66.
5. Emre M. Revised EFNS guideline on the management of Alzheimer's disease and related disorders: Recommendations for treatment. *Eur J Neurol* 2005; 12 Suppl 2: 190.
6. Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001190.
7. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD001747.
8. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD001191.
9. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003154.
10. Alzheimer Europe. Alzheimer Europe response to the preliminary NICE recommendations. Alzheimer Europe Sep 2005. Dosegljivo na: www.alzheimer-europe.org/?lm2=ABDFA1AD8BF7
11. Jenike MA. Geriatric psychiatry and psychopharmacology. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1990.
12. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva: World Health Organization; 1992.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health & Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
15. Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20(6): 338-44.
16. Small G, Erkinjuntti T, Kurz A, Lilienfeld S. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS Drugs* 2003; 17(12): 905-14.

17. Vincent S, Lane R. Rivastigmine in vascular dementia. *Int Psychogeriatr* 2003;15 Suppl 1: 201–5.
18. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297–305.
19. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003154.
20. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD004395.
21. Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD004744.
22. Jellinger KA. The pathology of ischemic-vascular dementia: an update. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 153–7.
23. Simard M, van Reekum R. The acetylcholinesterase inhibitors for treatment of cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 409–25.
24. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–6.
25. Louis ED, Klatka LA, Lui Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 376–80.
26. Erzigkeit H. The SKT – A short cognitive performance test as an instrument for the assessment of clinical efficacy of cognitive enhancers. In: Bergauer M, Reisberg B, eds. *Diagnosis and treatment of senile dementia*. Berlin: Springer Verlag; 1989. p. 164–74.
27. Denišlić M. Zdravljenje Alzheimerjeve bolezni. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 107–8.
28. Zavod za zdravstveno zavarovanje. Seznam zdravil, razvrščenih na liste. Recept 2005; 3(2): 17–33.
29. Van Gorp WG, Marcotte TD, Sultzer D, Hinkin C, Mahler M, Cummings JL. Screening for dementia: comparison of three commonly used instruments. *J Clin Exp Neuropsychology* 1999; 21: 29–38.
30. Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1061–7.
31. Rakuša M. Validacija kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti [Prešernova naloga]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2003.
32. Crum RM, Anthony JC, Bassett JC, et al. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269: 2386–91.
33. Jensterle J, Mlakar J, Vodušek BD. Uporaba kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti pri ocenjevanju demenc. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 578–9.
34. Starkstein SE, Brandt J, Folstein S, Strauss M, Berthier ML, Pearlson GD, et al. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51: 1259–63.
35. Imbimbo BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001; 15(5): 375–90.
36. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317–24.
37. Rossom R, Adityanjee, Dysken M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 303–12.
38. Giacobini E. Do cholinesterase inhibitors affect beta-amyloid metabolism in Alzheimer patients? In: 7th international Geneva/Springfield symposium on advances in Alzheimer therapy; 2002 Apr 3–6; Geneva, Switzerland; 2002. p. 64.

Errata corrigé

V *Zdrav Vestn* 2006; 75: 379–88 v članku »Sodobno medikamentozno zdravljenje epilepsije pri odraslih« je na str. 381 v razpredelnici 2 pravilen podatek, da se levetiracetam izloča v 66 % preko ledvic, ostalih 34 % pa se hidrolizira.

Uredništvo se avtorjema in bralcem opravičuje za neljubo napako.