

ANTIDEMENTIVI IN PODPORNA TERAPIJA – KAJ JE DOBRO VEDETI?

ANTIDEMENTIVES AND SUPPORTIVE THERAPY - WHAT IS GOOD TO KNOW?

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Alenka Premuš Marušič, mag. farm., spec.
Kaja Deberšek, študentka farmacije

*Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Rakičan, Ulica dr. Vrtnjaka 6, 9000 Murska Sobota*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: alenka.premus@gmail.com

1 UVOD

Demenca je nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene spomin, razmišljanje, vedenje in sposobnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije s to boleznijo živi več kot 35 milijonov ljudi, do leta 2030 naj bi se to število še podvojilo (1). Več kot 50 % vseh demenc predstavlja Alzheimerjeva bolezen

POVZETEK

Demenca je nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene spomin, razmišljanje, vedenje in sposobnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. Zdravljenje je simptomatsko, uporabljajo se zaviralci acetilholinesteraze (donepezil, galantamin, rivastigmin) in antagonist glutamatnih NMDA receptorjev (memantin). Klinični učinek teh zdravil je majhen in ni viden pri vseh bolnikih. Zaradi pogostega sočasne pojave vedenjskih in psihičnih simptomov, je večkrat potrebna podpora farmakoterapija, uporabljajo se predvsem antipsihotiki, antidementivi in antidepresivi.

KLJUČNE BESEDE:

demenca, zaviralci acetilholinesteraze, memantin, antidementivi, antipsihotiki

ABSTRACT

Dementia is a neurodegenerative disease that affects memory, thinking, behavior and ability to perform activities of daily living. Treatment is symptomatic; we use acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine) and glutamate NMDA receptor antagonist (memantine). The clinical effect of these drugs is small and not visible in all patients. Due to frequent simultaneous occurrence of behavioral and psychological symptoms, support pharmacotherapy is frequently needed; we use mainly antipsychotics, antidepressants and antidementives.

KEY WORDS:

dementia, acetylcholinesterase inhibitors, memantine, antidementives, antipsychotics

(AB), ostali pomembni tipi so demenca zaradi možgansko-žilnih bolezni (25 %), demenca z Lewyjevim telescem (15 %) in frontotemporalna demenca (2). Kljub velikemu številu bolnikov in napredkom v razumevanju patofiziologije demenc, je temeljno zdravljenje še vedno simptomatsko. Na voljo imamo zaviralce acetilholinesteraze (AChE) in antagonist glutamatnih N-metil D-aspartat (NMDA) receptorjev, kot podporno terapijo za zdravljenje pridruženih simptomov pa uporabljamo predvsem antipsihotike, že prej omenjene antidementive in antidepresive.



Učinkovitost zdravil za zdravljenje demence je nizka, ocenjuje pa se z lestvicami; za oceno kognitivnih funkcij je najbolj razširjena ADAS-cog (Alzheimer Disease Assessment scale – cognitive subscale), za oceno celostnega stanja pa CIBIC-plus (Clinician's Interview Based Impression of Change) (3).

2 ANTIDEMENTIVI

2.1 ZAVIRALCI ACETILHOLINESTERAZE

AChEI povečajo holinergično transmisijo z inhibicijo acetilholinesteraze v sinaptični špranji in tako nekoliko koristijo pri izboljševanju kognitivne funkcije, povečanju dnevne aktivnosti bolnikov in pri spremljajočih nevropsihiatričnih simptomih. V Sloveniji so trenutno na voljo trije AChEI za simptomatsko zdravljenje blagih do zmernih demenc: donepezil, galantamin in rivastigmin (4), med katerimi sta se donepezil in galantamin izkazala pri izboljševanju kognitivne funkcije tudi pri zmernih do hudi obliki AB (5, 6). Med njimi ni večjih razlik v učinkovitosti (7), najbolj opazni učinki pa so pri pacientih, ki te učinkovine začnejo uporabljati takoj, ko imajo potrjeno diagnozo demence (8, 9). Kljub temu kar pri 30-50% bolnikov ni opaznega nobenega izboljšanja (10, 11). Poleg AB dodatne raziskave potrjujejo določeno učinkovitost AChEI tudi pri demenci z Lewyjevim telesci in demenci pri Parkinsonovi bolezni (rivastigmin) (12) ter pri demencah zaradi možganskožilnih bolezni (donepezil) (13, 14). Za doseganje največje terapevtske koristi moramo bolnike vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo.

Ker metabolizem donepezila in galantamina poteka preko CYP 450 izoencimov 2D6 in 3A4, je potrebna pazljivost pri sočasni uporabi učinkovin, ki vplivajo na encime citokroma P450 (15). Če se po dveh do treh mesecih zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje ukiniti. O ukinitvi razmislimo tudi, kadar ni več prisotnih znakov terapevtskega učinka (15). Občasno se po prenehanju zdravljenja bolezen poslabša (16), v teh primerih se ponovno začne s terapijo.

2.2 ANTAGONISTI NMDA RECEPTORJEV

Memantin, edina registrirana učinkovina iz te skupine v Sloveniji, je nekompetitivni inhibitor NMDA receptorjev in tako

uravnava učinke patološko povečanih vrednosti glutamata, ob tem pa ohrani njegovo fiziološko funkcijo (17). Uporablja se lahko samostojno ali kot dodatek AChE inhibitorju, podobno kot AChEI pa je učinkovit tudi pri simptomatskem zdravljenju pridruženih vedenjskih motenj. Čeprav je registriran samo za zdravljenje zmerne do hude Alzheimerjeve bolezni (15), raziskave kažejo določeno učinkovitost tudi pri frontotemporalni demenci, demenci z Lewyjevim telesci, demenci pri Parkinsonovi bolezni in demenci zaradi možganskožilnih bolezni (18). Kljub temu, da so neželeni učinki memantina redki in blagi (omotica, glavobol, zaprtje, zaspanost, hipertenzija), je v prvih treh tednih zdravljenja potrebno postopno povečevanje odmerka po 5 mg na teden, dokler ni dosežen priporočen vzdrževalni odmerek 20 mg na dan (15). Ker obstaja verjetnost, da memantin deluje bolezen modificirajoče, s terapijo nadaljujemo tudi, če ni znakov terapevtskega učinka.

2.3 OSTALA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DEMENCE

Čeprav obstaja še kar nekaj potencialno koristnih snovi za zdravljenje demence, so raziskave ovrgle koristnost večine od teh. Potencialno učinkovitost kažeta vitamin E, vendar ne v kombinaciji z memantinom (19) in selegilin (20). Ginkgo biloba, kljub dolgoletni uporabi za izboljševanje spomina in sposobnosti učenja, nima prepričljivih dokazov za uporabo pri zdravljenju demence (21).

3 OBRAVNAVA VEDENJSKIH IN PSIHIČNIH SIMPTOMOV

Pri večini bolnikov z demenco se hkrati pojavljajo vedenjski in psihični simptomi (22). Najpogostejši so vznemirjenost, agresivnost, blodnje, halucinacije, tavanje, tesnoba, depresija, apatija, nespečnost, spolno dezinhbirano vedenje, zbiranje zaloga, ponavljajoča se vprašanja, spremljanje svojcev. Nekateri izmed teh simptomov so posledica spremljajočih bolezni, bolečin ali neželenih učinkov zdravil, zato je najprej potrebno odkriti in poskušati odpraviti te težave. Kadar pa to ni možno, se uporabijo najprej nefarmakološki, po potrebi pa še farmakološki ukrepi. Med nefarmakološke pristope spadajo predvsem psihosocialni ukrepi kot so prilagajanje okolice željam in potrebam bolnika, socialni stiki, primerna komunikacija, telesna dejavnost, kognitivna stimulacija in različne tehnike sproščanja. Med farmakološkimi pristopi se uporabljajo pred-

vsem antipsihotiki, antidementivi in antidepresivi. V kolikor nevropsihiatričnih simptomov ne zdravimo, lahko to vodi do hitrejšega napredovanja demence (23).

3.1 ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotična zdravila so bila dolgo temelj psihofarmakološkega obravnavanja vedenjskih in psihičnih simptomov pri bolnikih z demenco, saj lahko poleg blodenj in halucinacij izboljšajo tudi nekatere druge simptome (24). Zaradi povečane verjetnosti možganske kapi (25), smrtnosti (26, 27) in ostalih neželenih učinkov ter hkratne nizke učinkovitosti (28-30), je njihova uporaba priporočljiva samo v nizkih odmerkih in samo za bolnike s psihozami, ki ogrožajo bolnika ali ljudi v njegovi bližini. Nekoliko bolj učinkoviti in z manj neželenimi učinki so atipični antipsihotiki (30). Edini registriran za zdravljenje psihoz pri bolnikih z demenco je risperidon, če je kontraindiciran ali pa ga bolnik ne prenaša dobro, določeno učinkovitost kažejo še nekatere druge učinkovine, predvsem kvetiapin (31), olanzapin (31) in aripiprazol (32). Če ne gre za urgentno stanje, je začetni odmerek kateregakoli antipsihotika pri bolnikih z demenco čim nižji, ki ga nato, če je potrebno, titriramo do najmanjšega učinkovitega odmerka.

Po uvedbi terapije je potrebno spremljanje pacienta in, če ni vidnega izboljšanja, se antipsihotik ukine ali zamenja (32). V kolikor pacient nima več vedenjskih ali psihičnih simptomov, se zdravi po 6-12 tednih postopno ukine (24, 33, 34). Odmerek najprej razpolovimo za dva tedna in, če ni ponovitve simptomov, se po dodatnih dveh tednih preneha z jemanjem. Če se simptomi ponovijo, lahko zdravi z začetnim odmerkom ponovno uvedemo za daljši čas, vendar je potrebno spremljanje na vsake 3 mesece (35). Previdnost pri ukinjanju je potrebna še posebej pri bolnikih s hujšimi oblikami nevropsihiatričnih simptomov in pri bolnikih, ki so se predhodno dobro odzvali na zdravljenje z antipsihotiki, saj pri njih obstaja večja verjetnost ponovitve bolezni po ukinitvi antipsihotične terapije (36).

3.2 ANTIDEPRESIVI

Depresija je pogosta pri bolnikih z demenco, pojavi se pri 40% (24). Prva izbira pri zdravljenju so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, predvsem citalopram, ki bi naj bil poleg depresije koristen tudi pri nekaterih ostalih vedenjskih in psihičnih simptomih demence (37). Ker povzroča od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT, se pri pacientih, starejših od 60 let, ne priporočajo odmerki večji od 20 mg na dan (38). Vedno več je dokazov, da so tudi

nekateri ostali antidepresivi lahko koristni pri spremljajočih simptomih demence, vendar so učinki majhni (39,40). Zaradi zakasnjene učinka se včasih v prvih tednih kombinirajo z antipsihotiki. Triciklični antidepresivi niso priporočljivi zaradi antiholinergične aktivnosti, ki vodi do upada kognitivnih funkcij.

3.3 OSTALA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE VEDENJSKIH IN PSIHIČNIH SIMPTOMOV DEMENCE

Zaradi zmožnosti stabilizacije razpoloženja so bile za zdravljenje nevropsihiatričnih simptomov pri demenci raziskane nekatere antiepileptične učinkovine (karbamazepin, valproat, gabapentin), vendar so dokazi o učinkovitosti pomanjkljivi (29, 41). Za motnje spanja je nekaj dokazov o učinkovitosti trazodona (42). Uporabljajo se še melatonin, katerega učinkovitost pri bolnikih z demenco ni dobro raziskana (42), in antihistaminiki, ki se odsvetujejo zaradi pogostih neželenih učinkov. Zaradi neželenih učinkov, ki vključujejo poslabšanje kognitivne funkcije, zmedenost, slabšo motorično koordinacijo in paradoksalno vznemirljivost, prav tako niso priporočljivi benzodiazepini. Če gre za urgentni primer, se uporabijo takšni s kratko razpolovno dobo in brez aktivnih metabolitov.

4 ZAKLJUČEK

Farmakoterapija demenc se uporablja v povezavi z nefarmakološkimi ukrepi. Zdravljenje je predvsem simptomatsko, učinek je majhen in pri večini bolnikov se napredovanje bolezni ne zaustavi. Podporna farmakoterapija se uporabi samo, če simptomov ni mogoče drugače odpraviti. S pravočasnim prepoznavanjem bolezni in pravičnim ukrepanjem se lahko zelo izboljša kakovost življenja bolnikov in svojcev. Pri starejših bolnikih je zaradi prejemanja številnih zdravil potrebna dodatna previdnost pri terapiji.

5 LITERATURA

1. WHO. Dementia. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>. Dostop: 16.12.2014.
2. Burns A, Iliffe S. Dementia. *BMJ* 2009; 338: b75



3. Raina P, Santaguida P, Ismail A et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148 (5): 379-397.
4. Register zdravil RS. Zdravila z delovanjem na živčevje. http://www.ivz.si/register/RZ_ATCN.HTM. Dostop: 16.12.2014
5. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): CD001190.
6. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frolich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(1):39-47.
7. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): CD005593.
8. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 21(5-6): 353-63.
9. Hake AM. The treatment of Alzheimer's disease: the approach from a clinical specialist in the trenches. *Semin Neurol*. 2002; 22(1): 71-4.
10. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 131.
11. Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 2003; 138: 400.
12. Ballard C, Kahn Z, Corbett A. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Drugs Aging*. 2011; 28(10): 769-77.
13. Passmore AP, Bayer AJ, Steinhagen-Thiessen. Cognitive, global and functional benefits of donepezil in Alzheimer's disease and vascular dementia: result from large-scale clinical trials. *J Neurol Sci* 2005; 229-230: 141-146.
14. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1): CD004395.
15. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.cbz.si/> Dostop: 16.12.2014
16. Rainer M, Mucke HA, Krüger-Rainer C, et al. Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors versus nootropics. *J Neural Transm* 2001; 108: 1327.
17. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders – memantine, a new hope. *Pharmacol Res*. 2005; 51(1): 1-17.
18. Peng D, Yuan X, Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes. *J Clin Neurosci*. 2013; 20(11): 1482-5.
19. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 33.
20. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD000442.
21. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2): CD003120.
22. Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, et al. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 212.
23. Rabins P et al. Risk factors for severe dementia from a population-based sample of incident Alzheimer's Disease: The Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2011; 4: 356.
24. Hersch CE, Falzgraf S. Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin Interv Aging*. 2007; 2(4): 611-621.
25. Sacchetti E et al. Risk of stroke with typical and atypical antipsychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *J Psychopharmacol*. 2008; 22(1): 39-46.
26. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294(15): 1934-43.
27. Ballard C et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(2): 151-7.
28. Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD002852.
29. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Review of the Evidence. *JAMA*. 2005; 293(5): 596-608.
30. Lee PE et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004; 329(7457): 75.
31. Alexopoulos GS et al. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 2: 5-99.
32. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(3): 191-210.
33. The Royal College of Psychiatrists Faculty for the Psychiatry of Old Age. Atypical antipsychotics and behavioural and psychiatric symptoms of dementia. <http://www.rcpsych.ac.uk/PDF/BPSD.pdf>. Dostop: 16.12.2014.
34. Declercq T et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3: CD007726.
35. Holmes C. Guidelines: Managing Behaviour Problems in Patients with Dementia. <http://www.southernhealth.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=28790&type=full&serviceType=Attachment>. Dostop: 16.12.2014.
36. Drug and Therapeutics Bulletin. How safe are antipsychotics in dementia? *DTB* 2007; 45: 11 81-85.
37. Pollock BG et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(3): 460-5.
38. FDA. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm>. Dostop: 16.12.2014.
39. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2011; 26(3): 169-83.
40. Seitz DP et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD008191.
41. Hermann N, Lancôt K, Myszak M. Effectiveness of gabapentin for the treatment of behavioral disorders in dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20(1): 90-3.
42. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD009178.