

# Doporučení Světové federace společností biologické psychiatrie (WFSBP) pro farmakoterapii Alzheimerovy nemoci a dalších demencí



MUDr. Jiřina Kosová,  
 Psychiatrické centrum,  
 Praha



MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.,  
 Edukafarm, Praha

*Demence představují významný medicínský i sociální problém. S prodlužujícím se průměrným věkem výskyt demencí ve světě stoupá, prodlužuje se i doba, po kterou pacienti onemocněním trpí, a s tím se zvyšují i náklady na nutnou péči. Proto je velmi důležité, aby léčba demencí byla včasná, co nejučinnější a probíhala na základě nejaktuálnějších poznatků. V terapii demencí se uplatňují jak nefarmakologické, tak farmakologické postupy. Aktuálním shrnutím poznatků o farmakoterapii demencí na podkladě medicíny založené na důkazech jsou Doporučení Světové federace společností biologické psychiatrie (WFSBP) pro farmakoterapii Alzheimerovy nemoci a dalších demencí, publikovaná v roce 2011 v časopise *The World Journal of Biological Psychiatry*. V tomto článku shrnujeme základní fakta obsažená v uvedeném dokumentu. Z důvodu omezeného místa se zabýváme pouze základními léčivými pro terapii demence, nikoli doplňkovými léčivými zaměřenými na potlačení doprovodných neuropsychiatrických symptomů (NPS).*

## Etiologie demencí

Nejčastější příčinou je Alzheimerova nemoc (AD), která postihuje 65 % pacientů s demencí starších než 65 let. Jde o onemocnění neurodegenerativní etiologie; do této skupiny patří dále demence s Lewyho tělísky a tzv. frontotemporální degenerace. Odlišnou skupinu tvoří demence vaskulárního původu (VD). Přibližně třetina pacientů postižených demencí trpí smíšenou formou, při které se vyskytuje poškození CNS jak degenerativní, tak vaskulární etiologie. Vzniku demence často předchází preklinická fáze, nejčastěji označovaná jako mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment, MCI); výskyt MCI v obecné populaci je

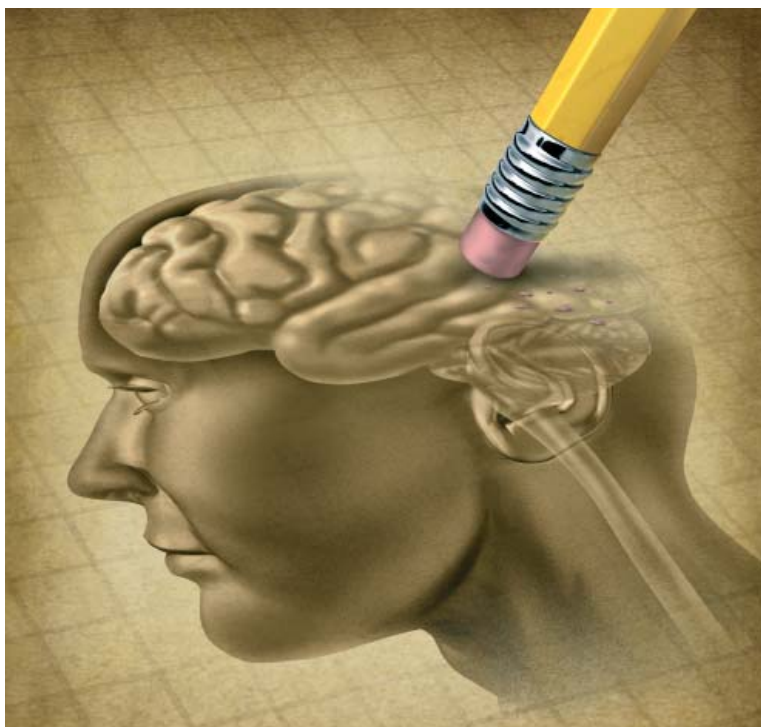
3,2%, přičemž u více než 11 % pacientů s MCI se rozvine během 3 let do klinického obrazu demence. Proto svůj smysl mají i preventivní opatření.

## Použitá metodika

Doporučení WFSBP jsou založena na publikovaných klinických studiích, metaanalýzách a přehledech, zaměřených na účinnost a bezpečnost léčiv užívaných v léčbě demencí. Různá kvalita studií vedla autory k systematizaci stupně klinických důkazů účinnosti do šesti stupňů: A – plně prokázaná účinnost na základě kontrolovaných studií (vyšší účinnost než placebo a vyšší či stejná oproti jinému léčivu), B – prokázaná účinnost, doložená placebem kontrolovanými studiemi, C – účinnost doložená pouze na základě nekontrolovaných studií nebo kazuistik či expertních názorů, D – nejednoznačné důkazy (studie s pozitivními i negativními výsledky), E – prokázaná neúčinnost, F – neexistence

studií zaměřených na účinnost. Byla hodnocena účinnost v několika oblastech: ovlivnění poruchy kognice, chování, denních aktivit a celkového klinického dojmu (clinical global impression, CGI).

Pouze u pěti léčiv byly k dispozici dostatečně kvalitní studie, zkoumající účinnost a bezpečnost v léčbě některých typů demencí: tři z léčiv patří mezi inhibitory mozkových cholinesteráz (donepezil, rivastigmin a galantamin), jedno do skupiny modulátorů NMDA (N-methyl-D-aspartátových)-glutamatérgních receptorů (memantin) a jedno do skupiny fytofarmak (standardizovaný extrakt z listů Ginkgo biloba s názvem EGb 761). Proto pouze těchto pět léčiv se stalo součástí doporučení pro terapii demencí. Nejde o kauzální léčbu; uvedená léčiva mohou ovlivnit příznaky a progresi onemocnění. Přesto, že většina uvedených léčiv je zaměřena svým mechanismem účinku na ovlivnění AD (s výjimkou EGb 761, jehož mechanismus účinku je komplexnější), studie ukazují



jejich účinnost i u VD, resp. smíšených typů demence. Probereme v přehledu jednotlivé látky, tak jak je hodnotí doporučení WFSBP, a to nejdřív jejich účinnost, pak nežádoucí účinky.

## Účinnost

### Donepezil

Donepezil, obdobně jako galantamin a rivastigmin, patří do skupiny kognitiv - inhibitorů mozkových cholinesteráz, jejichž mechanismem účinku je blokáda enzymů, které odbourávají acetylcholin v CNS, a tím přispívají ke zlepšení acetylcholinergní transmise v CNS, která je u AD narušená. Donepezil je preferenční inhibitor acetylcholinesterázy. Do doporučení bylo zařazeno 9 studií s donepezilem, počet pacientů ve studiích se pohyboval od 28 do 818. V ovlivnění kognice u AD byla účinnost lepší než u placebo; stupeň důkazu: B (dále uvádíme v závorkách jen písmeno označující průkaznost účinnosti). V ovlivnění chování a denních aktivit AD byly výsledky nejednoznačné (D). U VD byla u kognice účinnost lepší než placebo (B), pro hodnocení vlivu na chování a denní aktivity nejsou k dispozici studie (F). Celkový klinický dojem (CGI): u lehčích stupňů AD je prokázána účinnost oproti placebo (B), u těžších nejsou k dispozici studie (F), pro VD jsou výsledky nejednoznačné (D).

### Galantamin

Galantamin je inhibitor acetylcholinesterázy a zároveň modulátor nikotinových receptorů. Autoři hodnotili 6 studií s počtem pacientů mezi 285 a 978. V ovlivnění kognice byla prokázána účinnost u AD oproti placebo (B), u VD nejsou studie (F). Ovlivnění chování: u AD účinnost lepší než placebo (B), u VD jsou výsledky nejednoznačné (D). CGI: AD – účinnost proti placebo prokázána, u VD nejsou k dispozici studie (F). Ovlivnění denních aktivit: výsledky jsou u AD rozporné (D), u VD nejsou k dispozici studie (F).

### Rivastigmin

Rivastigmin inhibuje jak acetylcholinesterázu, tak i butyrylcholinesterázu. Do doporučení byly zařazeny 3 studie s počty pacientů od 678 do 707. V ovlivnění kognice byla účinnost u AD prokázána oproti placebo (B), u VD nejsou k dispozici studie (F). Ovlivnění chování: u AD účinnost oproti

placebu prokázána (B), u VD nejsou k dispozici studie (F). CGI a denní aktivity: u AD je účinnost prokázána (B), u VD nejsou k dispozici studie (F).

### Memantin

Memantin je antagonist NMDA-glutamatergních receptorů. Mechanismus účinku spočívá v modulaci glutamátového přenosu v CNS (narušená činnost glutamatergní neurotransmise, zvláště na NMDA receptorech, přispívá k vzniku příznaků a postupné progresi neurodegenerativní demence). V doporučení bylo hodnoceno celkem 9 studií s počty pacientů mezi 251 do 548. V ovlivnění kognice byly výsledky studií u AD rozporné (D), účinnost u VD není známa (F). Ovlivnění chování: u AD účinnost oproti placebo prokázána (B), u VD nejsou k dispozici studie (F). CGI: u AD jsou výsledky nejednoznačné (D), u VD jsou výsledky studií negativní (E). Denní aktivity:

u AD jsou výsledky studií rozporné (D), u VD nejsou k dispozici studie (F).

### Extractum Ginkgo biloba (EGb 761)

Standardizovaný extrakt z listů Ginkgo biloba (EGb 761) obsahuje směs účinných látek působících různými mechanismy (antioxidační působení, antiagregační efekt, zlepšení neuronálního metabolismu aj.). Extrakt lze podávat samostatně nebo v kombinaci s inhibitory cholinesteráz či memantinem. Do doporučení bylo autory zařazeno celkem 6 studií s počty pacientů mezi 94 do 513. V ovlivnění kognice byla u AD i u VD prokázána účinnost oproti placebo (B). Totéž platí pro účinnost v ovlivnění poruch chování jak u AD, tak i u VD. CGI: v jedné studii u AD i VD prokázána účinnost oproti placebo, v dalších dvou studiích se výsledky nepodařilo potvrdit. Denní aktivity u pacientů s AD i s VD: účinnost oproti placebo prokázána (B).







### Kontraindikace a nežádoucí účinky

Součástí doporučení WFSBP je i porovnání kontraindikací a nežádoucích účinků všech pěti hodnocených léčiv. **Donepezil** má jako kontraindikaci uvedenu hypersenzitivitu na piperidinové přípravky, mezi nežádoucí účinky patří např. nauzea, průjem, únava, halucinace, bolesti hlavy. **Galantamin:** kontraindikací je závažné renální a jaterní selhání, k nežádoucím účinkům patří např. nauzea, zvracení, poruchy spánku, zmatenost, deprese, bolesti hlavy. **Rivastigmin:** kontraindikací je např. závažné ledvinné selhání, mezi nežádoucími účinky se uvádí nauzea, zvracení, ospalost, zmatenost, závratě. **Memantín:** Kontraindikací je závažné renální a jaterní selhání, z nežádoucích účinků je uvedena např. zácpa, únavnost, dráždivost, závratě, hyper-

tenze. U **extraktu Ginkgo biloba EGb 761** nejsou uvedeny žádné známé kontraindikace ani nežádoucí účinky.

### Závěrečná doporučení

Na základě hodnocení zařazených studií uvádějí autoři souhrnná doporučení pro prevenci a léčbu demencí. Pokud jde o **prevenci** demence: v jedné studii byla u pacientů nad 70 let věku prokázána účinnost extraktu Ginkgo biloba, výsledky dalších studií nejsou jednoznačné. U ostatních hodnocených léčiv nejsou k dispozici studie zaměřené na prevenci. Pro symptomatickou **léčbu** AD lze doporučit jakékoli z uvedených pěti léčiv; podle výsledků klinických studií mohou přinést určité zlepšení stavu. Není prokázána větší účinnost jakéhokoli z těchto léčiv

v porovnání s ostatními. Pokud jde o vedlejší účinky a kontraindikace, **nejbezpečnější** je extrakt Ginkgo biloba, z hlediska bezpečnosti je na druhém místě memantín, následují inhibitory cholinesterázy. Autoři uvádějí, že přestože uvedená léčiva jsou většinou indikována pro terapii AD, lze je použít i u VD. Každé z léčiv má specifický profil účinnosti a bezpečnosti, proto je třeba ho pro konkrétního pacienta vybírat individuálně – na základě jeho příznaků, stádia nemoci, pravděpodobnosti vzniku nežádoucích účinků, vzhledem k jeho zdravotnímu stavu, apod. Léčiva s rozdílným mechanismem účinku lze kombinovat, u takových kombinací se předpokládá synergický efekt. Terapie by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy, měla by být vytitrována účinná dávka (každé z léčiv má své specifické dávkovací schéma) a během prvních 6 týdnů léčby by měl být pacient monitorován z hlediska výskytu nežádoucích účinků. Po 3 až 6 měsících léčby při nejvyšší tolerované doporučené dávce léčiva by měl být kontrolován a dokumentován stav pacienta, při zhoršení by měla být ověřena diagnóza a vyloučena přítomnost interkurentních onemocnění; neměla by být v takových případech automaticky vysazována základní léčba demence.

V závěru autoři doporučují v rámci prevence vzniku či zhoršení VD zjišťovat a léčit komorbiditu, jako je např. hypertenze, srdeční onemocnění, diabetes mellitus, tedy rizikové faktory jak vzniku VD, tak cévních mozkových příhod (CMP). Vzhledem k tomu, že CMP zvyšují riziko vzniku demence, doporučuje se aplikovat kromě základní terapie demence všechna opatření primární či sekundární prevence cerebrovaskulárních onemocnění.

#### Literatura

Ihl R, Fröhlich L, Winblad B, et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:2-32.

**Další literatura u autorů.**