

# LIEČBA ALZHEIMEROVEJ DEMENCIE MEMANTÍNOM

MUDr. Elena Žigová

Gerontopsychiatrické oddelenie Psychiatrickej nemocnice PP v Pezinku

Článok sa zaoberá základnými patogenetickými faktormi rozvoja demencie Alzheimerovho typu (ďalej DAT), súčasnými poznatkami o možnostiach farmakologického ovplyvnenia dynamiky a následkov kaskády neurodegeneratívnych zmien v mozgu a bunecnej smrti. Bližšie sa venuje úlohe glutamatergnej transmisie v patogenéze DAT a možnostiam terapeutického ovplyvnenia memantínom. Cituje výsledky klinických štúdií o účinnosti liečby memantínom a výsledky post marketingovej klinickej štúdie ELPACH na Slovensku. V závere sumarizuje praktické odporúčenia k liečbe memantínom.

**Kľúčové slová:** demencia, neurodegenerácia, excitotoxicita, bunková smrť, glutamát, antialzheimeriká, memantín.

## TREATMENT OF DEMENTIA OF THE ALZHEIMER TYPE BY MEMANTINE

The article treats the subject of basic pathogenetic factors of the development of dementia of the Alzheimer type (DAT), of current knowledge and possibilities of pharmacological influence of the dynamics and effects of the neurodegenerative changes in the brain and of cellular death. The focus is on the role of glutamatergic transmission in the pathogenesis of DAT and the possibilities of therapeutic influence of memantine. The results of clinical studies of effectiveness of treatment by memantine and the results of post marketing clinical study ELPACH in Slovakia are cited. The practical recommendations for the treatment by memantine are summarized in the conclusion of the article.

**Key words:** dementia, neurodegeneration, excitotoxicity, cellular death, glutamate, antialzheimerics, memantine.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 6: 291–294

### Úvod

Závažnosť a dopady demencie sú nielen individuálnou tragédiou postihnutého človeka a jeho rodiny, ale stáva sa stále naliehavejším spoločenským, sociálnym problémom. V pokročilých štádiách ochorenia sa zvyšujú nároky na opateru chorého, u nás zväčša zo strany vlastných rodinných príslušníkov, v menšej miere profesionálov.

Záťaž opatrovujúcich osôb je vysoká, pretože po fáze menej obťažujúcich prejavov kognitívneho postihnutia nasledujú v progresii ochorenia behaviorálne a psychologické symptómy pri demencii (ďalej BPSD) s rôznou intenzitou prejavov zvyšujúcich nielen mieru závislosti a nutnej starostlivosti, ale aj psychologicky zatažujúcich okolie pacienta. V reálnej praxi liečebnej starostlivosti o chorých s demenciou sa preto postupne stáva ovplyvnenie BPSD a zlepšenie fungovania pacienta v aktivitách denného života (ďalej ADL) dôležitejšou témou než ovplyvnenie kognitívnej deteriorácie, ktorá prichádza pomaly, nenápadne a často je pacientom i jeho okolím prehliadaná. Dôvodom hospitalizácie bývajú poväčšine rušivé prejavy pokročilých fáz ochorenia, často už s veľmi limitovanými možnosťami ovplyvnenia kognitívnych funkcií. BPSD v konečnom dôsledku zvyšujú riziko nutnej inštitucionalizácie chorého. Konečným cieľom liečby demencie je zvýšenie kvality života pacienta (i jeho opatrovateľa), avšak kvalita života nie je daná iba úrovňou kognitívnych funkcií (6).

Demenciu Alzheimerovho typu (ďalej DAT) v súčasnosti možno liečiť, i keď kauzálna liečba a vyliečenie zatiaľ možné nie je, liečba je len symptomatická. Liečba demencie musí byť účinná, bezpečná

a dobre znášaná – vzhľadom na predpoklad dlhodobej liečby i faktor vekových farmakoterapeutických limitov a obmedzení (7).

Antialzheimerikami v súčasnosti terapeuticky ovplyvňujeme iba jednotlivé články patologického procesu s následným spomalením progresie kognitívnej deteriorácie a zlepšením fungovania na úrovni vykonávania ADL ako aj zmiernením prejavov BPSD. Detailnejšie poznávanie jednotlivých čiastkových procesov v patogenéze Alzheimerovej choroby na subcelulárnej úrovni poskytuje množstvo hypotéz o tom, čo je dominantným pri spustení kaskády zmien vedúcich k typickým morfológickým zmenám mozgu a v konečnom dôsledku k demencii. V súčasnosti ešte neexistuje ucelená a všeobecne prijatá hypotéza. Napriek intenzívnej práci pri vývoji nových liekov v blízkej budúcnosti nie je možné očakávať prevratné zmeny v liečbe DAT a ďalších typov demencií (7).

Inhibítory acetylcholinesterázy (ACHE-I), butyrylcholinesterázy (BuChE-I) a modulátory nikotínových receptorov, ktoré sú v súčasnosti na trhu, pozitívne ovplyvňujú ľahké a stredne pokročilé prejavy choroby, sú však menej úspešné u ťažších stupňov DAT.

Memantín predstavuje v súčasnosti jedinou dostupnú alternatívu pre liečbu pokročilých štádií ochorenia. Veľmi sľubné sú výsledky štúdií pri kombinovaní inhibítov acetylcholinesterázy a memantínu, čo zodpovedá aj empirickému predpokladu komplexného účinku oboch. Tak isto neboli zaznamenané žiadne liekové interakcie medzi memantínom a ACHE-I.

### Základné patogenetické mechanizmy DAT a kognitíva

Donedávna sa za základný patogenetický mechanizmus na úrovni neurotransmiterov u DAT považoval nedostatok, či znížená dostupnosť acetylcholínu, spolu so zvýšenou aktivitou acetylcholinesterázy. Pre zvýšenie ponuky ubúdajúceho acetylcholínu na cholinergických synapsách v priebehu progresie DAT môže pomôcť zredukovanie množstva dostupnej acetylcholinesterázy, ktorá tento neurotransmitter odbúrava. U nás sú v súčasnosti dostupné tri molekuly inhibítov acetylcholinesterázy (ACHE-I) – donezepil, rivastigmin a galantamín. Rivastigmin má duálny účinok – po poklese zásob acetylcholinesterázy pri progresii neurodegeneratívnych zmien a vzostupe butyrylcholinesterázy inhibuje aj túto (BuChE) a tým udržiava o. i. aj dostatočnú dostupnosť acetylcholínu. Vo vývoji sú aj selektívne inhibítory butyrylcholinesterázy, pretože sa ukazuje, že jej úloha pri maturácii patologického beta amyloidu pri DAT je významná (inhibícia BuChE signifikantne koreluje so zlepšením verbálnej i priestorovej pamäti, reakčných časov úloh, ktoré mapujú frontálne, temporálne a limbické mozgové regióny) (8). Galantamín okrem inhibície acetylcholinesterázy moduluje nikotínové receptory (9). Všetky tieto kognitíva majú dokázaný priaznivý účinok v zmysle spomalenia progresie deteriorácie kognitívnych funkcií. Ako sa neskôr preukázalo nielen u DAT, ale aj vaskulárnych demencií (ďalej VD), vykonávajú sa skúmania účinnosti aj u iných typov demencií (14).

Potenciálne účinné sú aj postupy pre zníženie tvorby beta amyloidu, podávanie rastových faktorov,

hormónov, antioxidantov, antiflogistik, statínov, génová terapia na ovplyvnenie expresie ApoE génu, aktívna Aβ imunoterapia... (5, 7).

Tak ako existuje niekoľko odlišných hypotéz etiopatogenézy neurodegeneratívnych ochorení a do popredia sa dostáva vždy niektorý zo známych čiastkových dejov kaskády degeneratívnych zmien, tak existujúce kognitívna či anti-alzheimeriká predstavujú odpoveď na niektorý z týchto parciálnych dejov. Pokrok v liečbe DAT, ale i vaskulárnej demencie (VD) a iných demencií predstavuje objav terapeuticky účinnej blokády patologicky zvýšenej hladiny glutamátu v mozgu.

### **Glutamátergná teória pri DAT**

V súčasnosti je už dokázané, že v patogenéze neurodegeneratívnych ochorení sa uplatňuje hyperstimulácia N-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptora (15).

Aminokyselina glutamát je hlavným excitačným neurotransmiterom v mozgu, je ním stimulovaných asi 70% všetkých excitačných synapsí. Mnoho fyziologických aktivít CNS sprostredkujú práve glutamátergické dráhy. Najvýznamnejšia je úloha glutamátu v procese neuroplasticity, čiže najmä v procesoch učenia a zapamätania. Takže pre procesy učenia sú nevyhnutné primerané hladiny tohto neurotransmitera. Zvýšenie hladiny glutamátu nad fyziologickú normu sa však prejavuje toxicky a v mozgu vyvoláva dej nazývaný excitotoxicita, ktorý sa týka ako glutamátergických, tak aj cholínergických neurónov. To znamená, že nadmerná úroveň excitácie neurónov vedie k neurotoxite a ich následnej smrti. V patogenéze neurodegeneratívnych ochorení bola dokázaná ako závažný faktor práve excitotoxicita glutamátu. Neurotoxické účinky glutamátu sprostredkujú najmä ionotropné receptory typu NMDA, ktoré sú napätovo závislé (15).

### **Memantín v liečbe DAT**

Memantín (1-amino-3,5 dimetyladamantán) je člen aminoadamantánovej triedy organických molekúl. Ako prvý bol do klinickej praxe z tejto triedy zavedený amantadín v roku 1966 pre profylaxiu vírusových respiračných infektov, spôsobených vírusom chrípky A. Viac rokov bol v USA jediným dostupným orálnym antivírusovým agens. V roku 1993 prišiel na trh jeho derivát rimantadín. O tri roky po zavedení amantadínu na trh bola publikovaná neoficiálna informácia o zlepšení parkinsonských príznakov u ženy, ktorá ho používala ako profylaktikum proti chrípke. Predpokladal sa priaznivý efekt aj na iné neurologické ochorenia, ako sú tardívna diskineza, chorea či demencia. V roku 1960 bol firmou Eli Lilly syntetizovaný štruktúrou veľmi podobný memantín ako predpokladané antidiabetické agens, čo sa však

nepotvrdilo. Bolo však potvrdené, že obe molekuly môžu priaznivo pôsobiť na rozmanité cieľové molekuly v CNS s množstvom farmakologických účinkov. Blokádu NMDA receptorov memantínom prvý pozorovali Kornhuber a Bormann. V roku 1978 bol v Nemecku memantín registrovaný ako viacúčelové neurologické tonikum a v roku 1982 bol oficiálne zaregistrovaný firmou Merz na liečbu Parkinsonovej choroby a stasticity. V roku 1989 bol uvedený na trh ako liek na liečbu cievnych a degeneratívnych demencií. Od roku 2002 v Európe pôsobí na trhu ako liek pre liečbu stredne ťažkých a ťažkých stupňov DAT pod názvom Ebixa firmy Lundbeck. Vtom čase prebehlo 8 placebom kontrolovaných štúdií, v ktorých bola potvrdená jeho účinnosť a bezpečnosť pre pacientov pri symptomatickej liečbe demencie – DAT aj VD.

Memantín je nekompetitívnym antagonistom NMDA receptorov so strednou afinitou, s voltáž dependentnými väzobnými charakteristikami, a preto má pozitívny účinok na ovplyvnenie uvádzaného patogenetického mechanizmu. NMDA receptory blokuje však iba vtedy, keď je napätie na receptore mimo fyziologického pásma, ale pri fyziologických hodnotách potenciálu sa neprejavuje. V dôsledku tejto selektivity fyziologická hladina glutamátu zostáva zachovaná a jeho aktivita na synapsách nie je blokována. Memantín okrem závislosti od napätia vykazuje na synapse aj rýchlu kinetiku väzby na receptor, čo umožňuje, aby účinkoval len na potrebnú dobu. Zjednodušene povedané, memantín v iónovom kanáli nahradí magnézium a ochráni bunky od prestupu kalcia, ktorého nadbytok vedie v konečnom dôsledku k smrti neurónu. Takže pri chronicky patologickom stave činnosti mozgu, kde je trvalo zvýšená hladina glutamátu, ako to je pri Alzheimerovej demencii, predstavuje memantín regulátora na zabránenie excitotoxického účinku glutamátu, ktorý ale inak môže v CNS fyziologicky fungovať (5). Bolo preukázané, že tieto jeho terapeutické vlastnosti sa osvedčili nielen v liečbe Parkinsonovej choroby, pri neurogénej dysfunkcii močového mechúra, pri spasticite, či ako stimulans pri komatóznych stavoch, ale aj v liečbe demencií – DAT i VD. V literatúre nachádzame stále viac podkladov o niektorých identických patogénnych mechanizmoch pri neurodegeneratívnych demenciách a pri rozvoji niektorých cievnych demencií. Spojenie vaskulárnej patológie v mozgu a neurodegeneratívneho procesu je veľmi časté, vzájomne sa ovplyvňujúce či podmieňujúce a zdá sa, že je väčšie zastúpenie takto chápaných zmiešaných demencií, než sa doteraz tradovalo. Spoločným pre obe ochorenia je úbytok neurónov. Na smrti neurónov u oboch sa pravdepodobne podieľajú najmä excitotoxické účinky spojené s ex-

cesívnym uvoľňovaním glutamátu. Z toho logicky vyplývajú aj paralelné východiská pre terapeutické postupy (4).

Memantín predstavuje pokrok medzi doteraz schválenými liekmi na liečbu DAT. Pri už zistenom neurodegeneratívnom procese môže podávanie memantínu pôsobiť preventívne a zmierňovať jeho priebeh, ale nie vyliečiť. V súčasnosti nie je k dispozícii žiadna látka, ktorá by tento proces mohla úplne zvrátiť. Vývoj samozrejme smeruje k hľadaniu takýchto látok.

### **Memantín – základné údaje o lieku**

Na Slovensku je dostupný taktiež pod názvom Ebixa, vo forme deliacich tabliet po 10 mg a perorálneho roztoku, kde 1 gram roztoku zodpovedá 10 mg memantínu hydrochloridum, čo u oboch liekových formách zodpovedá 8,31 mg memantínu.

Terapeutická odporúčaná denná dávka je 20 mg, čo je aj maximálna denná dávka. U pacientov so stredne a ťažkým postihnutím obličiek je odporúčaná dávka 10 mg denne. Hlavnou cestou eliminácie lieku sú obličky, preto sa liečba memantínom pri ťažkom poškodení obličiek neodporúča.

Kvôli predchádzaniu nežiaducich účinkov sa liek nastavuje od 5 mg v 1. týždni a každý týždeň sa zvýši o 5 mg (alebo 10 kvapiek), takže v 4. týždni sa začne podávať plná dávka.

Kontraindikáciou podávania je precitlivosť na niektorú z látok.

Opatrnosť pri podávaní sa odporúča u pacientov s epilepsiou. Treba taktiež sledovať zvýšenie pH moču napr. pri RTA, alebo ťažkom uroinfekte kmeňom Proteus.

Dajú sa predpokladať nežiaduce liekové interakcie s liekmi účinkujúcimi na NMDA receptory – amantadín (riziko farmakotoxikkej psychózy), ketamín, dextrometorfán.

Mechanizmus účinku NMDA antagonistov môže v liekovej interakcii zosilniť účinnosť L-dopy, dopamínergických agonistov a anticholinergík. Znížený účinok možno očakávať pri súčasnom podávaní barbiturátov, neuroleptík. Tak isto je potrebné myslieť na interakcie s myorelaxanciami s úpravou dávkovania. To platí aj pre cimetidín, ranitidín, prokainamid, chinín a chinidín či nikotín – zvýšenie plazmatických hladín, naopak – pri hydrochlorothiazide zníženie hladiny. Opatrnosť pri podávaní sa odporúča u stavov po akútnom infarkte myokardu, pri dekompenzovanom kongestívnom zlyhávaní srdca a nekontrolovanej hypertenzii.

Nežiaduce účinky sa v klinických štúdiách nelíšili signifikantne od placeba. Častejšie ako u placeba sa vyskytovali: cefalea, halucinácie, zmätenosť, závraty a únava. Zriedkavejšie boli: úzkosť, zvýšený svalový tonus, zvracanie, cystitída, zvýšené libido.

Tieto príznaky sú mierne a zväčša klinicky nezávažné. Liek je všeobecne dobre tolerovaný (4).

Liečba predávkovania so symptómami: nepokoj, psychóza, zrakové halucinácie, kľúčová pohotovosť, ospalosť až bezvedomie, má byť symptomatická. Referovaný prípad požitia 400 mg v suicidálnom úmysle neskončil letálne.

### Štúdie o účinnosti memantínu

**Reisberg** a spol. (12) v roku 2003 referujú o 28 týždňovej dvojito slepej randomizovanej štúdiu, kontrolovanej placebom, u 252 pacientov trpiacich DAT, z 32 centier v USA. Priemerné vstupné skóre MMSE bolo 8. Štúdiu ukončilo 181 pacientov, zastúpenie žien bolo dvojtretinové. Výsledky zaznamenané rôznymi batériami testov vykázali signifikantné zlepšenia stavu proti východiskovému. Nežiaduce účinky boli o 2 % vyššie proti placebu, ale boli mierne až stredne závažné s veľmi malou pravdepodobnosťou súvisu s memantínom. Signifikantne sa znížil aj čas, ktorý museli s pacientom stráviť jeho opatrovatelia.

**Winblad** a **Poritis** (16) referujú o európskej štúdiu, šlo o 12 týždňovú, randomizovanú, placebom kontrolovanú dvojito slepú štúdiu 166 pacientov zo 7 centier Litvy, s VD a DAT. Priemerné počiatočné skóre MMSE bolo 6, 7. Bola použitá škála G2 na posúdenie ADL, kde sa štatisticky významne zlepšili položky pre samostatný pohyb, obliekanie, jedlo a pitie, používanie toalety, významný rozdiel proti placebu bol v skupinových aktivitách a koníčkoch.

**Tariot** a spolupracovníci (2004) uverejnili 24 týždňovú randomizovanú placebom kontrolovanú štúdiu 404 pacientov z 37 centier v USA, u pacientov, ktorí mali diagnostikovanú DAT a ktorí už brali donepezil, v priemere 126 týždňov predtým. Ich skóre MMSE bolo medzi 5 a 14. Pridaný memantín v dávke 10 mg denne k donepezilu znížil ďalší funkčný pokles u sledovaných pacientov. Pacienti užívajúci memantín s donepezilom boli porovnávaní s pacientmi, ktorým k donepezilu bolo podávané placebo. Výsledky vykazujú signifikantný rozdiel, uprednostňujúci kombináciu memantínu s AChE-I ako najúčinnnejšiu. Štúdia demonštrovala aj dobrú mieru bezpečnosti a znášateľnosť uvedenej kombinácie. **Gautier**, Wirth a Möbius analyzovali databázu štúdie Reisberga a Tariota na nonkognitívne symptómy podľa 12 položkovej verzie NPI. V oboch štúdiách bola zmena celkového skóre NPI v prospech memantínu, štatisticky významne lepší bol výsledok pri kombinácii memantínu s donepezilom. Výrazne lepší výsledok ako u placeba bol v doméne agitovanosť / agresivita.

**Švestka** v roku 2004 referuje vo svojej práci metaanalýzu 5 krátkodobých a 5 dlhodobých dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdií o memantíne (niektoré z nich sú na tomto mieste rozobe-

rané detailnejšie) od 90. rokov do roku 2004. Autori: Ambrosi, Ditzler, Görtelmeyer, Pantev, Reisberg, Winbland, Tariot, Orgogozo, Wilcock. Vo všetkých bola potvrdená významne vyššia účinnosť memantínu oproti placebu v rôznych použitých škálach, pričom lepšie boli výsledky batérií, testujúcich aktivity denného života, v jednom prípade výsledok MMSE bol u memantínu a placebo rovnaký.

Ten istý autor v práci Memantín – necholinergná alternatíva liečby DAT a VD okrem iných uvádza práce Orgogozo, Wilcocka, Winblada z rokov 1999–2002, ktorí skúšali memantín u vaskulárnych demencií, kde účinnosť memantínu vychádza vyššia ako u placeba, v niektorých škálach sa rovná. Orgogozo a Wilcock v roku 2002 porovnávajú výsledok liečby memantínom v závislosti od východzej hodnoty MMSE – čím vyššie bolo vstupné skóre, tým bol rozdiel v účinnosti medzi memantínom a placebom väčší. Z vedľajších účinkov mal memantín vyššie percentuálne zastúpenie proti placebu v položkách závraty, nauzea a obštipácia.

**Farlow** a spol. (3) vo svojej práci konštatuje, že až do zavedenia memantínu na trh v USA bola liečba limitovaná inhibítormi AChE. Memantín predstavuje novú terapiu DAT.

**Sabbagh** a kol. v r. 2005 (13) publikovali prácu, v ktorej referujú o skúšaní memantínu u demencie s Lewyho telieskami (ďalej LBD). Išlo o 11 pacientov s diagnózou LBD podľa McKeithových kritérií. 9 z celkového počtu 11 boli liečení navyše inhibítormi AChE. Výsledky: u siedmich z 11 bol stav stabilizovaný, alebo zlepšený, u 4 nebola zaznamenaná odpoveď na liečbu alebo sa zhoršili. Záverom autori konštatujú, že pri LBD memantín môže predstavovať bezpečnú symptomatickú liečbu, ale účinnosť môže byť variabilná.

**Dantoine** (1) zverejnil výsledky prospektívnej otvorenej multicentrickej štúdie z rokov 2003–2005, v ktorej skúšali efektívnosť a bezpečnosť liečby samotným rivastigmínom, eventuálne v kombinácii s memantínom pri DAT. Zaradení boli 207 pacienti z 51 centier, ktorí vykazovali nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu donepezilom či galantamínom. Po vysadení týchto AChE-I boli nastavení v prvej 16týždňovej fáze skúšania na rivastigmín a pri nedostatočnej odpovedi v druhej 12týždňovej fáze bol k rivastigmínu pridaný memantín. Prvotným kritériom účinnosti bol rovnaký, alebo lepší výsledok MMSE skóre a druhotnými boli zmeny v kognitívnych a behaviorálnych škálach. 1. fázu skúšania ukončilo s dobrou odpoveďou na rivastigmín 46,3 % probantov, v druhej fáze u zvyšných pacientov bola 77,9 % úspešnosť kombinácie rivastigmínu a memantínom. Čiže takmer polovica non respondérov na prvý AChE-I môže dobre odpovedať na duálny AChE-I rivastigmín. Zo štúdie vyplynulo, že nie je dobre možné predikovať, kto bude

respondérom na rivastigmín a kto bude potrebovať pridať memantín. Odlíšnosť odpovede na rivastigmín nebola spôsobená výškou dávky lieku, ani inými skúmanými faktormi. Hlavná odlíšnosť týchto dvoch skupín bola v tom, že tí, ktorí nemali dostatočnú odpoveď na rivastigmín mali tendenciu k pokročilejším fázam ochorenia, ktoré trvalo dlhšie než u ostatných. Relatívne malé množstvo pacientov vystúpilo zo štúdie pre vedľajšie účinky liekov, tie boli porovnateľné s inými publikovanými prácami. V 2. fáze boli nežiaduce účinky iba zriedkavé a neboli v súvislosti s pridaním memantínu. V závere autori konštatujú, že ak pacienti s DAT neodpovedajú na liečbu jedným AChE-I, môže terapeut pristúpiť k zmene na duálny AChE-I a ak po nejakom čase ochorenie vykazuje progresiu, môže byť výhodné pridať ešte memantín. Táto prídavná liečba nemá väčšie riziko. Ak tento postup získa validáciu v ďalších štúdiách, môže takto byť otvorená cesta k efektívnejšej liečbe DAT.

**Žigová** a iní (17) v roku 2003–2004 v otvorenej prospektívnej štúdiu o účinnosti, bezpečnosti a tolerancii memantínu ELPACH sledovali 16 týždňov 63členný súbor pacientov z rôznych psychiatrických pracovísk na Slovensku, so stredne ťažkou a ťažkou demenciou – priemerná vstupná hodnota MMSE bola 12,07 bodu. Išlo o pacientov s diagnostikovanou DAT, u ktorých sa v 60,3 percentách prejavovali aj BPSD, v dvoch tretinách súboru bola už predtým započatá liečba inhibítormi AChE. Táto bola už predtým, resp. počas skúmania ukončená, s prechodom na monoterapiu memantínom. Porovnávali sa vstupné a konečné hodnoty MMSE, CGI, Clock test, ADL. Posudzovala sa tolerancia liečby a nežiaduce účinky. Predčasné ukončenie liečby bolo v 3 prípadoch (raz pre agitovanosť, raz pre úmrtie a raz pre somatické ochorenia bez súvisu s liečbou). Početnosť zaznamenaných vedľajších účinkov liečby po 4. týždni bola spolu 28 príznakov, po 16. týždni pokles na hodnotu 16.

CGI-I – zlepšenie o 0,7 bodu. MMSE z 12,07 na 14,64 b., Clock test – zlepšenie o 0,7 b., ADL – celkové skóre – zlepšenie o 3 body. Všetky hodnoty zlepšenia sú štatisticky významné. Účinnosť liečby bola podľa hodnotenia lekárov: veľmi dobrá 27,4 %, dobrá 24,2 %, uspokojujúca 32,3 % a neuspokojujúca u 14,5 %. Akceptácia liečby ošetrojúcou osobou: veľmi dobrá 48,4 %, dobrá 32,3 %, uspokojujúca 4,5 % a zlá 4,8 %. Pre pokračovanie v liečbe sa lekár rozhodol v 82,3 % prípadov. Z výsledkov vyplýva, že liečbu kladne hodnotí viac ako 80 % lekárov, viac ako 80 % ošetrojúcich osôb a pokračuje v nej viac ako 80 % pacientov.

### Výstupy pre prax

Symptomatická liečba demencie Alzheimerovho typu a iných demencií v ostatných rokoch znamená

značný pokrok. Z pohľadu dlhodobej liečby sa čoskoro zreteľne prejavili výhody AChE-I, najmä v skorších fázach ochorenia, s evidentným a dokázateľným účinkom na kognitívne funkcie i s pozitívnym ovplyvnením BPSD či autonómie. U hospitalizovaných pacientov často už s pokročilými stupňami ochorenia i so závažným poklesom vo vykonávaní ADL však nebolo možné túto liečbu podávať – i pre indikačné obmedzenia. Memantín predstavuje v súčasnosti jedinou alternatívu liečby pokročilých štádií DAT. Podľa platných indikačných obmedzení u nás je možné podávať memantín iba pacientom s Alzheimerovou demenciou, ktorí vykazujú skóre MMSE od 8 do 17 bodov včítane.

Kedže symptomatická liečba v súčasnosti ovplyvňuje iba jeden z článkov reťaze patologických dejov vedúcich k neurodegenerácii, predpokladáme vývoj smerom ku kombinácii liečby AChE-I s memantínom. Ako sa ukazuje, táto kombinácia nepredstavuje zvýšenia rizika nežiaducich účinkov. Prekážkou v súčasnosti je nedostatok validných podkladov pre

oficiálne zavedenie tohto postupu ako štandardného do klinickej praxe.

Memantín, tak ako AChE-I je účinný aj pri liečbe vaskulárnej demencie a iných, takže je potrebné rozšíriť indikácie pre podávanie týchto „antialzheimerík“ aj pre iné demencie. Liečba sa dá hodnotiť ako bezpečná, liek je dobre tolerovaný i pri dlhodobom podávaní. Je potrebné postupne titrovať dávku na prevenciu nežiaducich účinkov, ktoré by mohli o.i. negatívne ovplyvniť adhérenciu k liečbe. Okrem ťažkej renálnej insuficiencie a potrebe zväziť niektoré liekové interakcie nemá liečba zvláštne obmedzenia. Ako bezpečné sa ukázali aj kombinácie memantínu s AChE-I.

Zlepšenie fungovania v domácom prostredí so zachovaním základných návykov a zručností, liečebné ovplyvnenie BPSD, ktoré značne zafažujú opatrovateľov, zlepšenie verbálnej komunikácie, to všetko sú navonok nevýznamné zlepšenia, ktoré však majú nedoceneniteľnú hodnotu pre kvalitu života

pacienta i pre jeho rodinných príslušníkov a odhaľujú inštitucionalizáciu ako častý nevyhnutný dopad nevládnuteľnosti stavu v domácich podmienkach. Cieľom liečby je koniec koncov lepšia kvalita života chorého a jeho rodiny. Ako ukazujú výsledky niektorých citovaných vybraných štúdií, tieto ciele sú s memantínom dosiahnuteľné. Tak isto štúdia ELPACH na Slovensku ukazuje na kladné hodnotenie lieku či už zo strany lekárov, či opatrovateľských osôb a vyše 80% pacientov, ktorí pokračujú v dlhodobej liečbe memantínom, to potvrdzuje.

**MUDr. Elena Žigová**

Gerontopsychiatrické oddelenie  
Psychiatrickej nemocnice Philippa Pinela v Pezinku  
Malacká cesta 63, 902 18 Pezínok  
e-mail: zigova@pnpp.sk

**Literatúra**

1. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere J-J, Bourdiex I. Rivastigmin monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment, Blackwell Publ Ltd Int J Clin Pract, January, 2006; 60, 1: 110–118.
2. Doody R et al. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease, Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 18: 227–232.
3. Farlow MR. NMDA receptor antagonists a new therapeutic approach for Alzheimer's disease, Geriatrics, 2004; Volume 59, N6: 22–27.
4. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine, Drug Aging, 2003: 465–476.
5. Ježová D. Memantín (Ebixa), Interná medicína, 5/2005: 1–3.
6. Kaňovský P. Význam liečby demencie, Vedecko pracovná schôdza, Jeseník, 2003.
7. Kolibáš E. Novinky v liečbe demencií, Vedecko pracovná schôdza, Bratislava, 2002.
8. Mattéfy I. Miesto rivastigminu v liečbe AD, Vedecko pracovná schôdza, Bratislava, 2004.
9. Mattéfy I. Klinický prínos galantamínu v liečbe Alzheimerovej choroby, prehľadný referát, Vedecko pracovná schôdza, Bratislava 2000.
10. Orgogozo J-M et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia, Stroke, 2002; 33: 184–189.
11. Reisberg B, Doody R, Stöffler A. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease, Nw Engl J Med 2003; 348: 1333–1341.
12. Reisberg B a kol. Arch Neurol., 2006; 63: 49–54.
13. Sabbagh M, Hake AM, Sahir A, Farlow MR. The use of memantine in dementia with Lewy bodies, J Alzh Disease, 2005; 7: 285–289.
14. Švestka J. Memantín, necholinergní alternativa léčby Alzheimerovy a vaskulární demence, Psychiatrie pro praxi 3/2004: 162–168.
15. Vyklický L. Memantín a jeho působení na NMDA receptorech, Ved. prac. schôdza, 2004.
16. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the M-BEST study, Int. Geriatr. Psychiatry, 1999; 14: 135–146.
17. Žigová E. Ide o pacientov (Výsledky postmarketingového sledovania, fáza IV na Slovensku ELPACH), Vedecko pracovná schôdza, Poprad, 2004.

