



Alzheimerova demencia- liečba, kazuistiky

MUDr. Niké Makarová

ETIOPATOGENÉZA

- **Extracelulárne zmeny:** primárnym defektom je ukladanie beta-amyloidu, ktorý vytvára kryštály a tie sú základom Alzheimerovských plakov
- U časti pacientov je dokázaná aj genetická podmienenosť amyloidogenézy (21.chromozóm)
- V okolí plakov dochádza k ďalším zmenám, vrátane zápalových

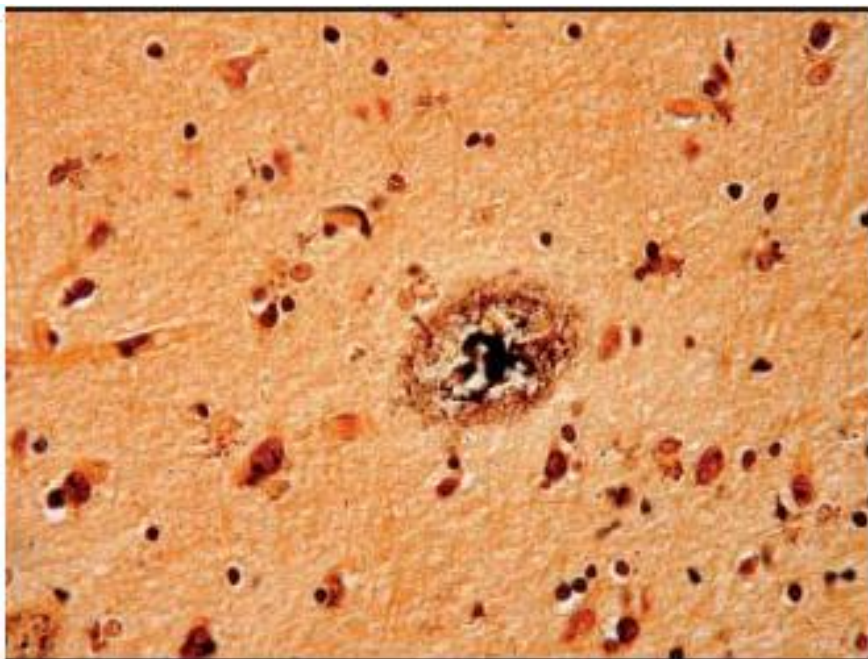


ETIOPATOGENÉZA

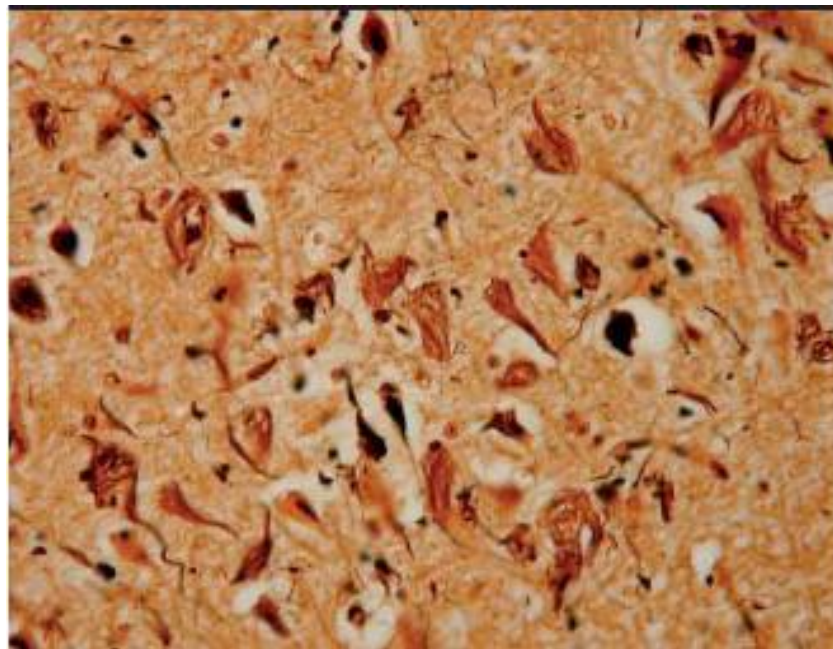
- **Intracelulárne zmeny:** Filamentá- tvorba tau-proteínu s abnormne kratšími formami, ktoré sú základom tzv. tangles- neurofibrilárnych uzlíkov. Neuróny vyplnené týmito uzlíkmi podliehajú apoptóze.



ETIOPATOGENÉZA



Obrázek 1. Alzheimerovská plaka (obrázek poskytl MUDr. František Koukolík, DrSc., primář patologického oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze)



Obrázek 2. Neurofibrilární klubka (obrázek poskytl MUDr. František Koukolík, DrSc., primář patologického oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze)



ETIOPATOGENÉZA

- **Zmeny v centrálnom acetylcholinergickom systéme:**
- je znížená koncentrácia cholín-acetyltransferázy a tým je znížená syntéza a výdaj acetylcholínu (ACh)
- Enzýmy odburávajúce ACh sú **acetylcholinesterázy (AChE:G1, G4)**, a navyše sa tvorí u pacientov s AD **butyrylcholinesteráza (BChE)**. Sú postihnuté hlavne vlákna projikujúce z nucleus basalis Meynerti do kortexu.



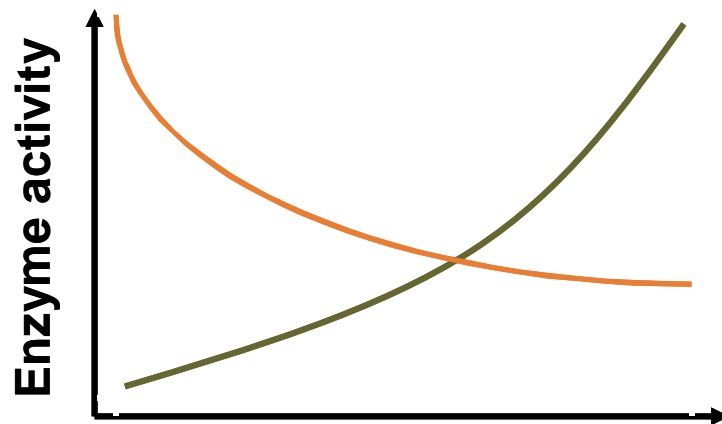
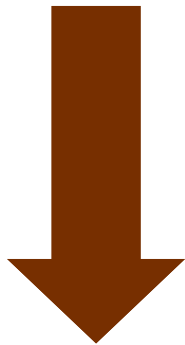
ETIOPATOGENÉZA

- Úbytok AChE v mozgu pri AD zodpovedá úbytku cholinergných neurónov
- Významne vyššie množstvo BChE v mozgu pri AD
- Zvýšená aktivita BChE spôsobuje rýchlejší rozvoj demencie
- AChE a BChE zosilňuje toxicitu β -amyloidu v mozgu pri AD
- Vyššia aktivita BChE plakoch a kľbkách

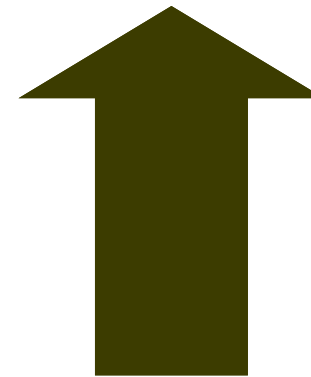


ETIOPATOGENÉZA

AChE



BuChE

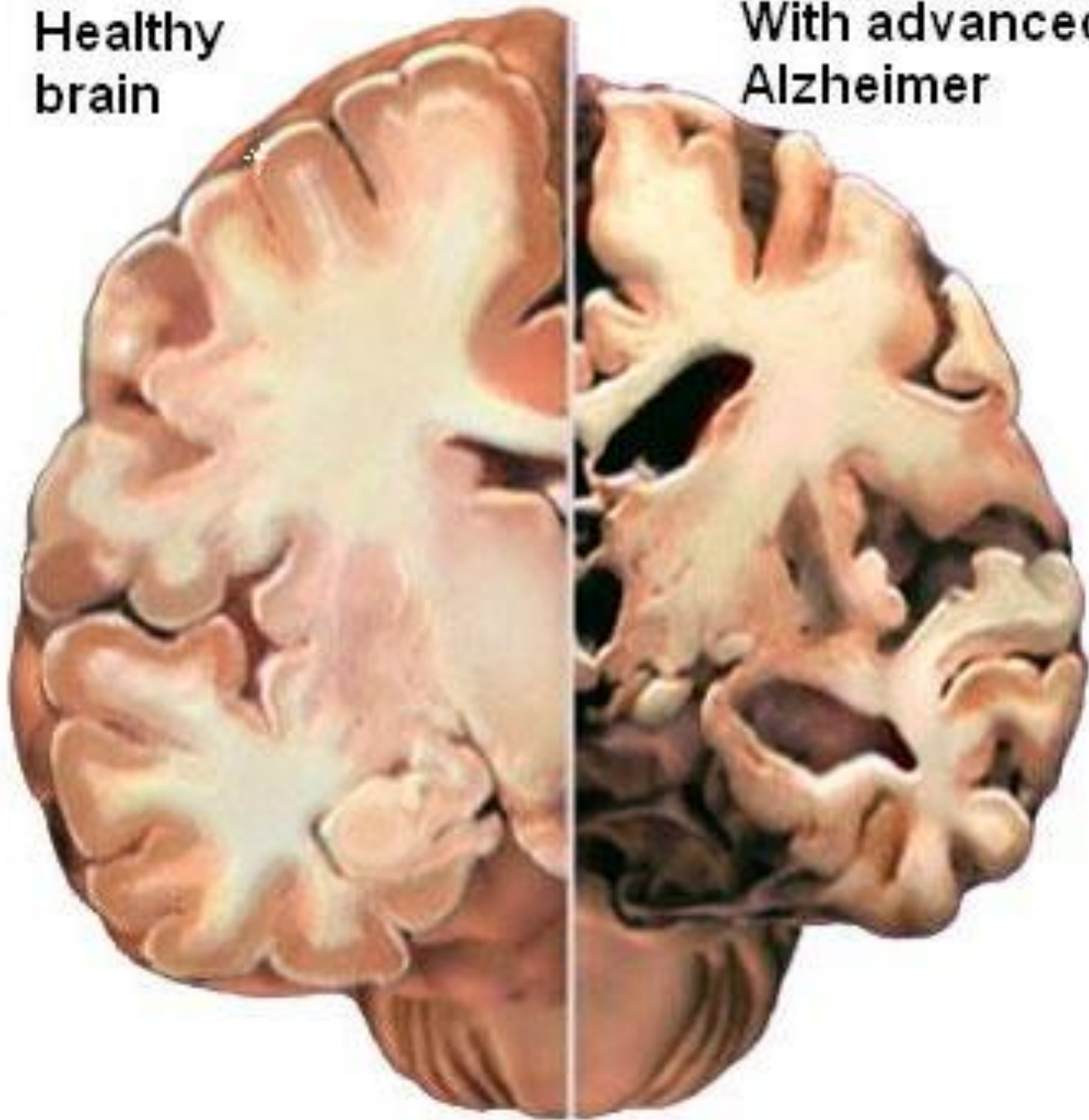


Time (progression of disease)

S progresiou ochorenia sa aktivita BuChE zvyšuje o 40–90%, zatiaľ čo aktivita AChE sa znižuje o 33–45%

**Healthy
brain**

**With advanced
Alzheimer**



Ciele liečby

- **Zlepšenie stavu pacienta**
- **Udržanie súčasného stavu chorého**
- **Spomaliť progresiu ochorenia:** je rovnako dôležité ako pri mnohých iných somatických ochoreniach, čo treba zdôrazniť príbuzným a lekárom iných špecializácií pre lepšiu compliance liečby



Ciele liečby

- Neliečenému pacientovi klesá MMSE o 3 a viac bodov v priebehu jedného roka
- Včasný začiatok liečby má väčší úspech ako začiatok liečby v pokročilejšom štádiu



Liečba

- Lieky na liečbu demencií delíme na dve skupiny:

1. Lieky zlepšujúce kognitívne funkcie

2. Lieky ovplyvňujúce nekognitívne funkcie (poruchy chovania, nálady, spánku, psychotické príznaky a pod.)



Lieky zlepšujúce kognitívne funkcie

- Kognitíva (zlepšujú acetylcholinergickú transmisíu)
- Lieky s iným mechanizmom účinku
- Lieky zlepšujúce metabolizmus CNS, ale priamy terapeutický efekt pri liečbe demencií dokázaný nebol





Kognitíva

- **Inhibítory cholinesteráz:**
- Zablokovaním enzýmov odburávajúcich ACh dôjde k zvýšeniu počtu molekúl ACh na synapsách
- Ovplyvňujú tvorbu beta-amyloidu, na ktorého tvorbe sa podieľajú mozgové cholinesterázy





Kognitíva

- **Donepezil** (Yasnal, Aricept)
- Indikácia: mierny až stredný stupeň AD (MMSE 13-24 bodov, max počet bodov je 30)
- Reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy,
- Dlhý polčas rozpadu / podáva sa iba v jednej dávke
- Dobrá tolerancia, málo vedľajších príznakov: najčastejšie sú hnačka, nespavosť, vracanie, nechutenstvo, svalové kŕče
- Nežiadúce účinky sú očakávané, cholinergické, sú mierne a ustupujú s pokračovaním liečby, dôležitá je titrácia dávky





Kognitíva

- **Rivastigmín (Exelon, Nimvastid)**
- Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.
- Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej demencie u pacientov s idiopatickou **Parkinsonovou** chorobou
- Rivastigmín je jediný liek 2. generácie proti demencii, ktorý inhibuje aj BChE (je vo veľkej miere prítomná v mozgu, podieľa sa na degradácii ACh, je prítomná v plakoch a kľbkách u pacientov s AD)



Kognitíva

- **Galantamín** (Reminyl)
- Reverzibilný inhibítor AChE
- Užíva sa 2x denne s postupnou titráciou dávky



Lieky s iným mechanizmom účinku

- **Memantín** (Ebixa)
- Blokuje glutamátové receptory
- Glutamát je excitačná aminokyselina a podieľa sa na neurodegeneratívnych zmenách a preto liečba memantínom vedie k ochrane a stabilizácii neurónov
- Je kardiovaskulárne bezpečný a má minimum liekových interakcií
- Dá sa predpisovať pacientom až do poklesu MMSE na 8 bodov



Lieky pozitívne ovplyvňujúce metabolizmus mozgu

- **Piracetam** (Lucetam, Nootropil) a **Pentoxifylínové vazodilatanciá** (Agapurín):
- Tieto lieky majú teoretické opodstatnenie u vaskulárnych demencií

- **Scavengery (vychytávače voľných kyslíkových radikálov) :**
- vitamín E, C, A, beta-karotén, selén, ginkgo biloba



INDIKAČNÉ OBMEDZENIE

- Zdravotná poisťovňa hradí liečbu kognitívami, pokiaľ sa každé 3 mesiace robí kontrola kognitívnych funkcií pomocou MMSE s rozsahom skóre 13-24 bodov.
- **Ak skóre klesne pod 13 bodov, ďalšia liečba nie je hrazená z verejného poistenia. Pri liečbe memantínom do 8 bodov MMSE.**



1. KAZUISTIKA: Neúspešná liečba

- 79-ročná pacientka
- OA: Hypertenzia, ICHS, coxarthrosis l.dx., struma, 3 operácie (CHE, APE, katarakta).
- SA: 20 rokov je vdova, žije s dcérou
- TO: Asi 3 roky trvajúce problémy s pamäťou, stále hľadá veci, nevie, kde si ich odložila, potom je nervózna, ešte občas háčkuje.



1. KAZUISTIKA: Neúspešná liečba

- Obj.psych.: Mierne redukované PM tempo, spomalené myslenie, znížená pohotovosť výbavnosti predstáv (len 11 miest), porucha výbavnosti pamäti.
- MMSE=20, Clock test – len chyby v umiestnení číslíc.
- CT mozgu: difúzne splývajúce hypodenzné zóny v bielej hmote a BG, rozšírený, symetrický komorový systém, ATS magistrálnych ciev.
- Dg.: Incip. Alzheimerova demencia s neskorým začiatkom



1. KAZUISTIKA: Neúspešná liečba

- Liečba donepezilom.
- KO o 2 týždne: Dcéra po prečítaní príbalového letáku prestala dávať kognitívum, dožaduje sa „slabších liekov“. Piracetam a 2400 mg/deň.
- KO o 2 mesiace: Stav zhoršený: únava, plačlivosť, spí počas dňa. MMSE=15b.(pokles o 5 bodov za 3 mesiace!). Predpísaný citalopram, tiaprid a piracetam.



1. KAZUISTIKA: Neúspešná liečba

- KO o mesiac: Kombinácia kognitíva s ginkgom, ktoré pac. užívala 2 mesiace, MMSE stúpol na 17b. Napriek zlepšeniu dcéra ďalej ordinuje: vysadila galantamín aj citalopram, pac.užíva len ginkgo. Zhoršenie konštrukčne-vizuálnych schopností, apraxia, poruchy správania, MMSE=16b. Pac. nastavená na memantín, avšak pri ďalšej kontrole prichádza len dcéra, matke memantín nedávala, „aby jej nepoškodila srdiečko“. Na radu iného špecialistu sa dožaduje piracetamu. Doporučená kontrola somat.stavu u všeob.lekára, na ktorú prichádza zase len dcéra pacientky.



1. KAZUISTIKA: Neúspešná liečba

- Súčasný stav po roku bez adekvátnej liečby pre zníženú spoluprácu dcéry: Pacientka je doma, nikam nechodí, je agresívna, objavili sa stavy zmätenosti, nebola na vyšetrení ani u mňa, ani u svojho všeobecného lekára.
- POUČENIE: Non-compliance príbuzného zhoršuje zdravotný stav pacienta.



2. KAZUISTIKA: Úspešná liečba

- 72- ročná pacientka.
- OA: Hypertenzia, ICHS, DM II.typ na inzulíne, dyslipidémia, hypofunkcia ŠŽ, psoriáza, osteoporóza, cox- a gonartróza bilat.
- SA: 4 roky je vdova, žije sama.
- TO: Pri 1.vyšetrení uvádzala pocity samoty, strachu, nechutenstvo, nič ju nebaví, neteší, nemôže spať. Suseda aj syn sú zlí, bojí sa ich.



2. KAZUISTIKA: Úspešná liečba

- Obj.psych.: Redukcia psychomotoriky, myslenie nevýpravné so zníženou chápvavosťou, porucha výbavnosti pamäti. Depresívna nálada so stratou záujmov a potešenia. MMSE=20b.
- Dg.: Organická depresívna porucha.
Ordinovaný citalopram.



2. KAZUISTIKA: Úspešná liečba

- KO o mesiac: Dcéra uvádza, že matka im robí starosti, vulgárne nadáva susede, tvrdí, že jej vyzváňa, svieti do okna baterkou, dokonca na ňu strieľala z pušky. Korekcia diagnózy: Org.paranoidná porucha. Ordinovaný risperidon.
- KO o 3 mesiace: NÚ po risperidone. Odvtedy pac.užíva AP 2.generácie, čím dochádza k vymiznutiu psychotickej symptomatológie.



2. KAZUISTIKA: Úspešná liečba

- Po 7.mesiacoch stav zhoršený: pac.zabúda, je spomalená, trasú sa jej ruky, bolesti hlavy. Zároveň priznala, že prestala užívať Euthyrox. MMSE=20b.,pac.znovu začala užívať Euthyrox + ginkgo.
- V januári t.r. vyšetrená neurológom, ktorý diagnostikuje Parkinsonovu chorobu a ordinuje antiparkinsoniká. Pac. sa neustále sťažuje na bolesti hlavy a krku, užíva analgetiká (aj 5 tbl.na deň). MMSE nezmenený.



2. KAZUISTIKA: Úspešná liečba

- O pol roka ďalšie zhoršenie kognitívnych funkcií a konštrukčne-vizuálnych schopností. MMSE=16b. Pac.nastavená na rivastigmín s postupnou titráciou dávky.
- KO 14.10. (4 mesiace liečby): Cíti sa dobre, je kludná, v noci spí, hlava ju nebolí, neužíva lieky od bolesti, zaujíma sa o okolité dianie. MMSE=18b.(o 2 viac ako v júni).
- Th.: rivastigmín, ginkgo, amisulpirid, občas hypnotikum 3.generácie.



2. KAZUISTIKA: Úspešná liečba

- Stav je po dvoch rokoch stabilizovaný, aj vďaka compliance príbuznej.
- POUČENIE: Trpezlivosť ruže prináša.



ĎAKUJEM ZA POZORNOST

