

MEMANTIN – NECHOLINERGNÍ ALTERNATIVA LÉČBY ALZHEIMEROVY A VASKULÁRNÍ DEMENCE

prof. MUDr. Jaromír Švestka, DrSc.

Psychiatrická klinika FN a LF Brno

Excesivní uvolňování glutamatu při Alzheimerově a vaskulární demenci vede k excitotoxickému poškození neuronů v CNS. Memantin účinkuje jako antagonist glutamatových NMDA receptorů a brání neurotoxické glutamatu, rovněž β -amyloidu a jeho tvorbě stejně jako τ proteinu. V klinických zkouškách byl memantin účinným v léčbě Alzheimerovy a vaskulární demence a zpomaloval jejich progresi. Upravoval kognitivní funkce, vigilitu, denní aktivity nemocných a zvýšením jejich autonomie snižoval spotřebu pomoci pečovateli. Memantin byl velmi dobře snášen a z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytly insomnie, závratě, cefalgie a u méně než 5% léčených halucinace. Memantin je prokázaně účinným kognitivem pro léčbu i těžších forem Alzheimerovy demence a lehčí až středně těžké vaskulární demence s postižením menších cerebrálních cév.

Klíčová slova: memantin, NMDA antagonisté, Alzheimerova demence, vaskulární demence.

MEMANTINE – A NONCHOLINERGIC ALTERNATIVE OF TREATMENT FOR ALZHEIMER'S AND VASCULAR DEMENTIA

Excessive release of glutamate in Alzheimer's and vascular dementia leads to excitotoxic damage to CNS neurons. Memantine acts as a glutamate NMDA receptor antagonist and blocks glutamate and β -amyloid neurotoxicity and synthesis of β -amyloid and τ proteins. Clinical tests have shown memantine as effective in treatment of Alzheimer's and vascular dementia and as slowing their progression. It adjusted cognitive functions, vigility, and daily activities of patients, and reduced the need for the help of caregivers by increasing patient autonomy. Memantine was tolerated very well and the most frequent side effects included insomnia, dizziness, headache, and hallucinations in less than 5% of patients. Memantine has been shown to be an effective cognitive enhancer to treat even severe forms of Alzheimer's dementia and mild to medium severe vascular dementias with minor cerebral blood vessels defects.

Keywords: memantine, NMDA antagonists, Alzheimer's dementia, vascular dementia.

Úvod

Memantin byl původně syntetizován firmou Eli Lilly počátkem šedesátých let jako potenciální antidiabetikum, avšak neprokázal žádné hypoglykemizující působení. V roce 1982 byl memantin firmou Merz registrován v Německu pro léčbu Parkinsonovy choroby a spasticity. Od roku 1986 na základě zvířecích pokusů začaly klinické studie s memantinem u demencí po získání teoretického předpokladu o jeho antagonistickém působení na glutamatové receptory, a to NMDA (N-metyl-D-aspartat) podtypu (9). Ještě v tomtéž roce byl memantin uveden na trh v Německu pro léčbu organických psychosyndromů a poruch cerebrálního prokrvení včetně demencí. Teprve v devadesátých letech byly provedeny metodologicky přesnější studie, které prokázaly výjimečný účinek memantinu v terapii Alzheimerovy a vaskulární demence. Memantin byl záhy zaregistrován v Evropské unii (od roku 2002 pod názvem Ebixa, Lundbeck) a poté i ve Spojených státech (od roku 2003 pod názvem Namenda, Forrest Lab.) stejně jako v ČR (2003 – Ebixa, Lundbeck) pro léčbu Alzheimerovy demence zejména proto, že významně ovlivnil i středně těžké a těžké formy, které dosud byly považovány za terapeuticky neovlivnitelné.

Mechanismus účinku

Glutamat je hlavním excitačním neurotransmiterem, který umožňuje přenos signálu na 40–60% všech synapsí v CNS, zejména v hipokampu a neokortexu. Za fyziologických okolností ovlivňuje učení a paměť.

Glutamat se váže na ionotropní receptory, které umožňují rychlý vstup kationtů (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) do nitra buněk a na pomaleji působící metabotropní receptor, vázaný na G protein v membráně. Ionotropní receptory jsou rozděleny na NMDA (N-metyl-D-aspartat), AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazopropionová kyselina) a kainátový typ dle svých selektivních agonistů. Iontový kanál NMDA receptorů je za fyziologického stavu blokován Mg^{2+} a po uvolnění glutamatu z presynapse dojde k depolarizaci membrány a Mg^{2+} iont opustí kanál. Proto dojde k influxu Na^+ a Ca^{2+} a k effluxu K^+ . Po aktivaci NMDA receptorů zůstává otevřený po delší dobu a vstupem Ca^{2+} dochází k dlouhodobému ovlivnění synaptické plasticity (tzv. LTP – long term potentiation). Podmínkou odblokování kanálu na NMDA receptorech je současná aktivace AMPA podtypů, které umožní vstup Na^+ do buněk a partiální depolarizaci membrány. Ta teprve odblokuje Mg^{2+} z iontového kanálu NMDA receptorů a umožní vstup kalcia do neuronů

s důsledkem aktivace enzymatických procesů, které fixují formování neuronální paměti (22).

Glutamat se zúčastňuje na patologickém vzniku neurodegenerativních chorob jako jsou Alzheimerova choroba nebo vaskulární demence (6). Zvýšené uvolňování a snížené odbourávání glutamatu za těchto stavů tvorbou β -amyloidu a při ischemii vede k chronické hyperexcitaci NMDA receptorů a excesivnímu influxu Ca^{2+} do neuronů. Kalcium aktivuje Ca^{2+} dependentní enzymy a tvorbu kyslíkových radikálů, vedoucí nakonec k poškození až smrti neuronů (= excitotoxicitě) jak glutamatergních tak cholinergních (18). Glutamat potencuje toxicitu β -amyloidu a zvyšuje jeho tvorbu (2).

Memantin jako nekompetitivní antagonist NMDA receptorů chrání neurony před neurotoxickým (excitotoxickým) působením glutamatu tím, že nahradí v iontovém kanálu Mg^{2+} a blokuje vstup Ca^{2+} iontů do buněk. Memantin je jen nízké až středně afinitní a vysoce napěťově závislý, takže po příslušném impulzu z presynapse rychle opouští iontový kanál (rychlá blokuji/deblokuji kinetika) a umožňuje fyziologickou funkci glutamatu v procesu učení a paměti (3). Neurotoxita glutamatu a přílišná excitace NMDA receptorů je blokována v koncentracích memantinu 7–10krát nižších než jsou ty, které blokuji všechny impulzy,

nutné k dlouhodobé potenciaci receptorů (LTP), tvořící podklad pro formování neuronální paměti a synaptické plasticity (18). Memantin tedy blokuje patologickou, ale dovoluje fyziologickou aktivitu NMDA receptorů. Pokud byly k inhibici patologické excitace NMDA receptorů použity jiné vysoce afinitní antagonisty jako fencyklidin (PCP) nebo ketamin, působily u člověka psychotoxicky, tj. zhoršovaly proces učení a vyvolávaly halucinace a poruchy myšlení včetně bludů a u zvířat reverzibilní mitochondriální a cytoplazmatickou vakuolizaci. Proto vznikl koncept o účelnosti „mírné excitotoxicity“ glutamatu, která brání neurotoxické při přílišné excitovanosti NMDA receptorů, ale umožňuje vstup fyziologických množství Ca^{2+} iontů do neuronů a tím proces učení, paměti a synaptické plasticity.

Memantin dále blokuje serotoninové 5-HT_3 receptory (19). Aktivací 5-HT_3 receptorů dochází k inhibici LTP a tím procesu učení a paměti a naopak jejich blokádou k facilitaci těchto procesů. Antagonisté 5-HT_3 receptorů také potlačují nauzeu a narušenou gastro-intestinální motilitu. Proto po přidání memantinu k donepezilu došlo k snížení výskytu gastro-intestinálních nežádoucích příznaků. Ve vyšších než terapeutických koncentracích memantin antagonistoval nikotinové receptory (18).

Zvířecí pokusy

Memantin prodloužoval LTP NMDA receptorů u potkanů a zlepšoval u nich retenci paměti v testu vodního bludiště. Memantin byl schopen zvrátit narušené učení po lézích entorhinálního kortexu.

Memantin obnovil LTP a proces učení po infuzích NMDA či agonisty NMDA receptorů chinolinové kyseliny. Memantin bránil strukturálnímu a funkčnímu deficitu po hypoxii či hypoglykemii. U dospělých krys memantin bránil poškození a smrti neuronů v hipokampu po traumatickém poškození mozku. U myší memantin zlepšoval motoriku v modelu experimentálního parkinsonizmu, navozeném MPTP.

Memantin zlepšoval učení narušené lézí centrálního cholinergního systému a bránil ztrátě buněk a poruchám paměti po aplikaci NMDA do n. basalis magnocellularis. Přehled výsledků o preklinických zkouškách s memantinem u zvířat podávají (2, 3, 8, 18, 22).

Memantin působil preventivně proti poškození neuronů a zhoršení učení po injekcích β -amyloidu do hipokampu (14). β -amyloid potencoval excitotoxicitu zprostředkovanou NMDA receptory. Fetální lidské kortikální buněčné struktury byly více poškozeny glutamatem nebo NMDA, pokud byly exponovány amyloidu (10, 13). Memantin rovněž pozitivně ovlivnil štěpení APP (prekurzorového proteinu amyloidu), kdy zvýšil tvorbu sAPP (sekrečního

APP), pravděpodobně inhibicí amyloidogenní cesty prostřednictvím β a γ sekretáz nebo zvýšením aktivity α sekretázy (11).

Excitotoxicita způsobená chronickou stimulací NMDA receptorů vedla ke zvýšené tvorbě tau proteinu v neuronálních kulturách; podání memantinu zamezilo zvýšené fosforylaci a vzniku tau proteinu (7).

Dle Marvanové a spoluprac. (12) memantin zvýšil expresi genu pro BDNF (= brain derived neurotrophic factor) a trkB receptory v limbické oblasti v pokusech na potkaních; výsledky byly potvrzeny zvýšenou koncentrací BDNF.

Lze shrnout, že v animálních pokusech memantin zlepšoval paměť a učení, působil neuroprotektivně proti různým inzultům CNS, snižoval tvorbu nerozpustného β -amyloidu a tau proteinu a zvyšoval produkci BDNF. Pokud by se tyto vlastnosti potvrdily v klinických studiích, memantin by působil nejen symptomaticky u demencí, ale i výrazným způsobem zpomaloval či inhiboval jejich maligní průběh.

Farmakokinetika memantinu

Memantin je kompletně absorbován z gastro-intestinálního traktu a vyznačuje se téměř 100% biologickou dostupností. Absorpce není ovlivněna jídlem. Memantin dosahuje maximální plazmatické koncentrace za 3–8 hod po požití. Vztah dávky a plazmatické koncentrace je lineární. Memantin se váže na plazmatické bílkoviny z 45% a průměrný objem distribuce činí 10 L/kg. Memantin rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou během 30 min po podání.

Memantin se z 80% nemetabolizuje v organismu a vylučuje se nezměněn ledvinami. Hydroxymetabolity nepůsobí antagonisticky na NMDA receptory. Průměrná délka vylučovacího poločasu je 60–100 hod. V ledvinách prochází memantin jak tubulární sekrecí tak reabsorpcí. Zvýšená alkalizace moče snižuje vylučování memantinu až 9krát. Memantin neinhibuje žádný z izoenzymů cytochromu P450 (8).

Studie se zdravými dobrovolníky

U 16 zdravých dobrovolníků (mužů) podání jednorázové dávky 30 mg memantinu neovlivnilo pozornost, některé paměťové testy ani náladu v dvojité slepé placebem kontrolované studii. Naopak u starších zdravých dobrovolníků (průměrný věk 65 roků) memantin v jednorázové dávce 20 mg zlepšil vigilitu dle EEG záznamů ve zkřížené, dvojité slepé, placebem kontrolované studii. Memantin v jednorázové dávce 40 mg byl podán 40 zdravým mužům ve věku 20–35 roků. Memantin neměl žádný účinek v testu rozpoznávání tváří a zhoršoval rozpoznávání jiných objektů; nezhoršoval pozornost, reakční čas ani paměť.

Jednorázové podání memantinu tedy nevedlo ke zhoršení kognitivních funkcí, ale také s výjimkou vigility nedošlo k jejich zlepšení. Přehled všech studií viz 8.

Klinické studie u nemocných s demencí

Náročnější diagnostická a metodologická kritéria byla použita jen u 10 z celkem 21

Tabulka 1. Memantin v léčbě demencí: krátkodobé dvojité-slepé studie

Autor, rok	N, věk	Druh demence	Délka terapie (týdny)	Lék, denní dávky (mg)	Výsledek
Ambrozi et al. 1998	30 prům. 76 r.	organický psychosyndrom	6	memantin placebo	zlepš. vigility, koncentrace, krát. paměti (psychomot. testy)
Ditzler, 1991	59 65–80 r.	vaskulární demence lehká až středně těžká	6	memantin placebo	SCAG: M > PL CGI resp.: 62% × 23% ADL: M > PL MMSE: M > PL
Görtelmeyer et al., 1992	88 59–92 r.	demence lehká až středně těžká	6	mem 10–20 placebo	SCAG: M > PL GBS: M > PL ADL: M > PL
Görtelmeyer et al., 1993	142	demence	6 prodl. 1 rok	memantin placebo	SCAG: stabilizace kognit. funkcí
Pantev et al. 1993	60 60–79 r.	demence lehká až středně těžká degener.+vask.	4	mem 10–30 placebo	SCAG: M > PL BGP: M > PL NOSIE: M > PL Resp. 70% × 3%
CELKEM: 5 studií	384	demence	4–6	memantin 20–30 placebo	SCAG: M > PL BGP: M > PL ADL: M > PL MMSE: M = PL NOSIE: M > PL

M = memantin; PL = placebo; zkratky stupnic v textu

studií. Do těchto 10 placebem kontrolovaných, dvojité slepých a randomizovaných srovnání bylo zařazeno 1781 nemocných s demencí Alzheimerova a vaskulárního typu a léčeno memantinem v denních dávkách 10-30 mg po dobu 4–28 týdnů.

Krátkodobé dvojité-slepé studie

Počáteční fáze klinických zkoušek s memantinem se omezovala sice na dvojité slepé, ale krátkodobé, placebem kontrolované studie, trvající jen 4–6 týdnů (viz tabulka 1). Do 5 kontrolovaných srovnání bylo zařazeno 384 nemocných s degenerativní a vaskulární demencí nebo s tzv. organickým psychosyndromem blíže nedefinovaným. Memantin byl postupně titrován od 10 do 20, případně 30 mg denně. K hodnocení terapeutických změn byly použity škály SCAG (Clinical Assessment Geriatric Scale), GBS (Gottfries-Bräne-Steen Scale), ADL (Activity of Daily Living) a test jemné motoriky (Trace Test) aj.

Ve všech těchto studiích byl memantin účinnější než placebo v ovlivnění kognitivní dysfunkce, ale i abnormního chování a aktivit všedního života (úprava zevnějšku, sociální kompetence, zájem, motivovanost). Rovněž bylo zjištěno zlepšení jemné motoriky. Překvapivý byl rychlý nástup těchto pozitivních změn, který byl pozorován již od 14. dne terapie. Počet zlepšených nemocných (i když dle různých kritérií) se pohyboval od 54% do 70% léčených memantinem a od 2% do 35% při aplikaci placeba.

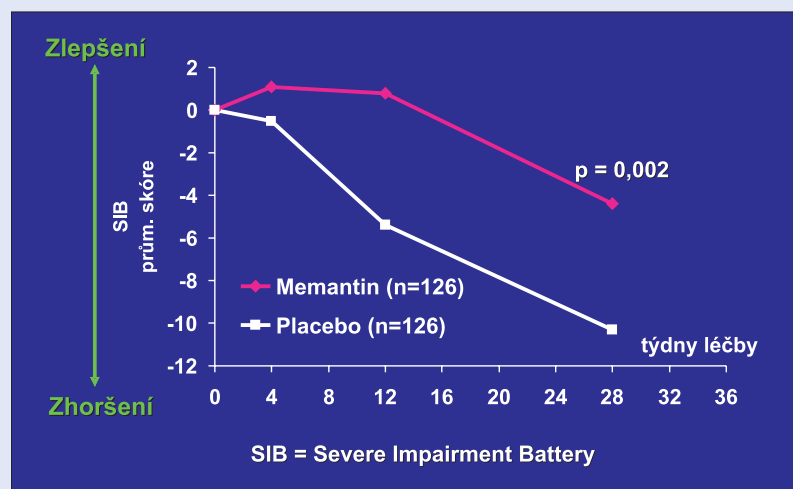
Déledobější studie s memantinem u Alzheimerovy demence (viz tabulka 2)

Memantin v léčbě středně těžké a těžké Alzheimerovy demence

Do dvojité slepé randomizované studie bylo zařazeno 252 nemocných s Alzheimerovou demencí průměrného věku 76 roků a léčeno memantinem (do 20 mg pro die) nebo placebem po dobu 28 týdnů (21). Nemocní museli splňovat kritéria pro pravděpodobnou Alzheimerovu demenci dle DSM-IV a NINCDS-ADDA (National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), pozitivní CT nebo NMR nálezy, MMSE (Mini Mental Test Examination) v rozmezí 3–14 bodů, GDS (Global Deterioration Scale) ve stupni 5–6 a museli mít stálého pečovatele. Vyloučení byli pacienti s vaskulární demencí (Hachinski Ischemic Score ≤ 4), s demencí jiného typu a s velkou depresí.

Primárním měřítkem účinnosti byla škála CIBIC+ (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input) a ADCS-

Obrázek 1. Memantin v léčbě těžších forem Alzheimerovy demence (Reisberg et al., 2003)



-ADLsev (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for more severe dementia). Do 6 sekundárních měřítek patřily SIB (Severe Impairment Battery), MMSE, GDS, FAS (Functional Assessment Staging), NPI (Neuropsychiatric Inventory) a Resource Utilization in Dementia.

Metodou LOCF (Last Observation Carried Forward) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi memantinem a placebem v primární škále CIBIC+. V druhém primárním měřítku terapeutické účinnosti ADCS-ADLsev a ve škálách SIB (obrázek 1) a FAS byl memantin významně úspěšnější než placebo. Zlepšeno dle škály SIB bylo 29% léčených memantinem a 10% dostávajících placebo. Při podávání aktivního

léku došlo ke zpomalení úbytku kognitivních funkcí. Zároveň nebyl zjištěn rozdíl v účinnosti obou látek dle stupnic MMSE, GDS a NPI. V Reisbergově studii byly systematicky shromážděny údaje o spotřebě pečovatelské péče (25). Při terapii memantinem byla zjištěna redukce v délce času nutného k ošetřování pacienta (414 h/měsíc oproti 456 h/měsíc při placebu, $p = 0,02$). Rovněž méně léčených memantinem bylo umístěno do ústavu (1 v. 5 nemocných, $p = 0,04$).

Memantin byl nemocnými velmi dobře snášen a z nežádoucích příznaků byly nejčastěji zaznamenány agitovanost (18%), inkontinence moče (11%), insomnie (10%), průjem (10%) a infekce močového traktu (6%). Přesto, že ve

Tabulka 2. Memantin v léčbě Alzheimerovy a vaskulární demence: déledobější studie

Autor, rok	N	MMSE	Délka st. (týdny)	Léky, denní dávky (mg)	Výsledky
Alzheimerova demence					
Reisberg 2003	252	3–14	28	memantin 20 placebo	CIBIC+, ADL, SIB, FAST: M > PL
Winblad 2003 (podskupina)	79	< 10	12	memantin 10 placebo	BGP, CGI-C: M > PL
Tariot 2004	403	5–14	24	M-20 + donepezil PL + donepezil	CIBIC+, MMSE, SIB, ADL, NPI, BGP: M + D > PL + D
Vaskulární demence					
Orgogozo 2002	288	12–20	28	memantin 20 placebo	ADAS-cog, MMSE, CGI: M > PL CIBIC+, NOSGER, GIRS: M = PL
Wilcock 2002	548	10–22	28	memantin 20 placebo	ADAS cog: M > PL CGI-C, MMSE, NOSGER, GBS: M = PL MMSE < 15: M > PL
Winblad 1999	166	< 10	12	memantin 10 placebo	CGI-C, BGS: M > PL
CELKEM: 5 studií	1397	3–22	12–28	memantin 10–20	Memantin > placebo M+donepezil > PL + D

M = memantin; PL = placebo; D = donepezil; zkratky stupnic v textu

škále NPI nebyl zjištěn rozdíl mezi memantinem a placebem, výskyt agitovanosti byl významně nižší při aktivním léku než po placebo (18% v. 32%). V průběhu studie 8 nemocných zemřelo, z toho 2 pacienti při léčbě memantinem.

Shrnutě lze říci, že memantin v této studii byl účinnější než placebo ve třech doménách – globálním klinickým hodnocení, kognitivní dysfunkci a v poklesu spotřeby péče ze strany okolí. Zároveň méně nemocných při léčbě memantinem bylo hospitalizováno.

U 175 nemocných, kteří dokončili dvojité slepou studii, byl po dalších 24 týdnů otevřeně podáván memantin (15). Pacienti, kterým bylo podáváno placebo, byli převedeni na memantin a došlo u nich k zpomalení progresu Alzheimerovy demence oproti předpokládanému průběhu., dle škál CIBIC+, ADCS-ADL, FAS a SIB. I dlouhodobá léčba memantinem byla nemocnými dobře snášena.

Memantin v léčbě těžkých demencí Alzheimerova a vaskulárního typu

Do studie bylo zařazeno 166 nemocných ve věku 60–80 roků, hospitalizovaných v Domově důchodců a psychiatrické léčebně v Litvě (26, 27). Diagnóza demence Alzheimerova typu byla stanovena dle kritérií DSM-III-R. Třídícím měřítkem mezi Alzheimerovou a vaskulární demencí bylo Hachinského ischemické skóre. 49% pacientů trpělo Alzheimerovou a 51% vaskulární demencí. Demence musela trvat nejméně 12 měsíců a být těžkého stupně (MMSE < 10 bodů, GDS stupeň – 5–6). Pacienti nesměli být závažně tělesně nemocní a nesměli užívat jiné psychotropní léky v posledních 14 dnech před započítáním studie. 12týdenní léčbu dokončilo 151 ze zařazených 166 nemocných.

Primárními měřítky účinnosti byly škály CGI-2 (Clinical Global Impression – změna stavu, hodnocená lékaři) a BGP (Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – sestry). Sekundárními kritérii úspěšnosti léčby byly D-test (Dementia test, modifikovaný dle Terma), hodnocený sestrami a CGI-1, vyplněný lékaři.

Dle škály CGI-2 bylo minimálně až značně zlepšeno 73% léčených memantinem a 34% při podávání placebo ($p < 0,001$). Rovněž dle stupnice BGP byl memantin účinnější než placebo (65% v. 39,5%, $p = 0,016$) – viz obrázek 2. Při hodnocení změny závažnosti demence dle CGI-1 bylo kvalifikováno 78% léčených memantinem a 53% placebem za respondéry. U 65% léčených memantinem došlo k významné redukci času, potřebného k péči o nemocné. Dle D-testu v 8/16 položek byl memantin úspěšnější než placebo (ve schopnosti vstát, pohybovat se, umýt se, sprchovat se/koupat se, obléci se, používat WC,

orientovat se místem, zapojit se do skupiny, mít koníčky/zájmy).

Memantin byl opět velmi dobře tolerován, i když 22% léčených memantinem a 21% při podávání placebo mělo některý z nežádoucích účinků.

Lze uzavřít, že memantin prokázal vysokou účinnost i u nemocných s těžkým stupněm demence, a to dle hodnocení jak lékařů tak sester (CGI-2 a BGP). Nemocní se překvapivě zlepšili i ve schopnosti zachovávat osobní hygienu, více se orientovat, zlepšila se jejich sociální kompetence a významně poklesla jejich závislost na péči sester (obrázek 3).

Memantin v kombinaci s donepezilem v léčbě středně těžké a těžké Alzheimerovy demence

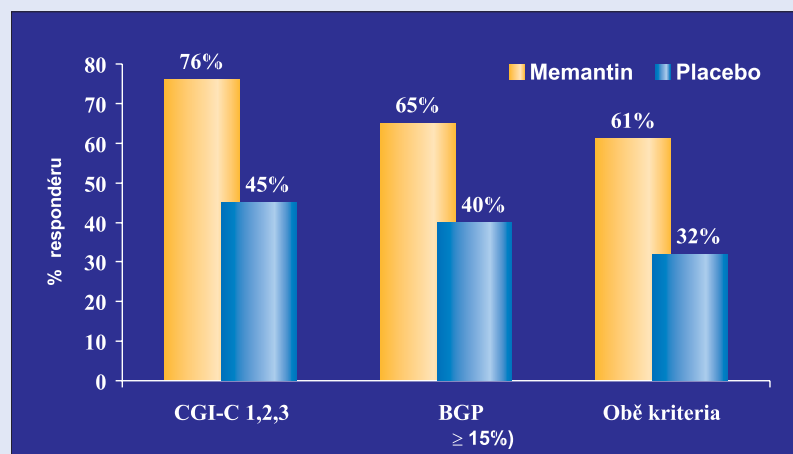
V dvojité slepé randomizované studii 403 nemocných s Alzheimerovou demencí dostávali memantin (5–20 mg denně) nebo placebo po dobu 24 týdnů (23). Diagnóza Alzheimer-

ovy demence byla stanovena dle kritérií NINCDS-ADRAC a tato diagnóza musela být v souladu s CT a NMR vyšetřením. Hachinského skóre nesmělo přesahovat 4 a více bodů. Zařazení byli nemocní se středně těžkou a těžkou pravděpodobnou Alzheimerovou demencí, pokud při vyšetření pomocí MMSE dosáhli rozmezí 5–14 bodů a byli starší 50 let. Další podmínkou zařazení byla nejméně 6 měsíců trvající léčba donepezilem v denních dávkách 5–10 mg a přítomnost pečovatele. Dosavadní léčba psychofarmaky a léky pro somatická onemocnění mohla pokračovat dále.

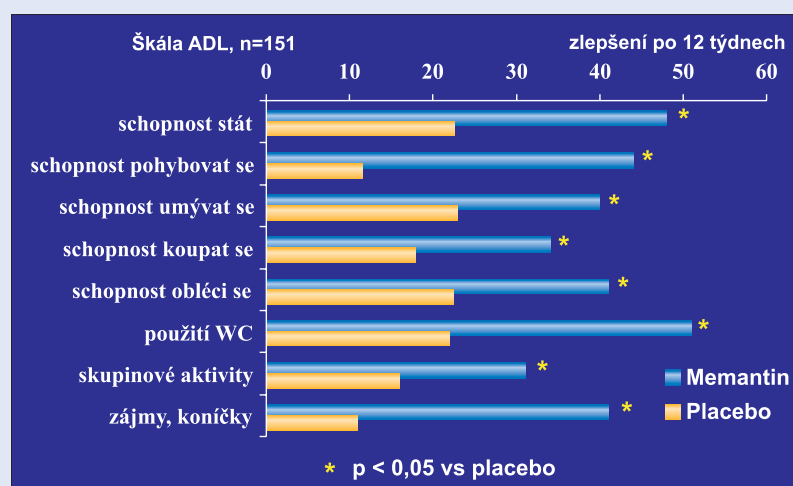
Primárními ukazateli úspěšnosti léčby byly SIB a ADCS-ADL-19 (Alzheimer disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory – 19 items). Dalšími měřítky byly CIBIC+, NPI a BGP.

80% zařazených dokončilo studii. Ve všech primárních i sekundárních kritériích úspěšnosti léčby byla kombinace memantinu s donepezilem účinnější než donepezil (+ pla-

Obrázek 2. Memantin v léčbě velmi těžkých Alzheimerových a vaskulárních demencí (Winblad et al., 1999)



Obrázek 3. Memantin v léčbě velmi těžkých Alzheimerových a vaskulárních demencí (Winblad et al., 1999)



cebo). Rozdíl v účinnosti kombinace kognitivní oproti donepezilu samotnému byl patrný již po 4–8 týdnech terapie. V průběhu studie došlo ke zlepšení jak kognitivních funkcí tak poruch chování, zlepšení aktivit denního života a ke snížení závislosti na péči okolí. Dle škály SIB došlo dokonce ke zlepšení kognitivních funkcí při kombinaci kognitivní na počátku studie a toto zlepšení se udrželo po celou dobu sledování. Aktivita denního života a závislost na péči okolí klesaly velmi pomalu oproti skupině, dostávající placebo.

Kombinace memantinu s donepezilem byla dobře snášena v úrovni donepezilu samotného. Žádný z nežádoucích účinků se nevyskytl u více než 10 % léčených a nejčastěji byly zaznamenány agitovanost (9,4 %), zmatenost (7,9 %), pády (7,4 %) a závratě (6,9 %).

Memantin v léčbě lehké až středně těžké vaskulární demence

Do dvojité slepé randomizované studie bylo zařazeno 548 nemocných starších 50 let a trpících vaskulární demencí nejméně jeden rok (24). Diagnóza vaskulární demence byla potvrzena kritérii DSM-III-R a NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour le Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) a Hachinského skórem ≥ 4 bodů a nálezem CT nebo NMR v posledních 12 měsících. Intenzita demence se měla pohybovat v rozmezí 10–22 bodů MMSE. Memantin (20 mg/den) nebo placebo byly podávány po dobu 28 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti terapie byly stupnice ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale) a CGI-2, sekundárními GBS, NOSGER (Nurse's Observation Scale for Geriatric Patients) a MMSE.

Memantin byl signifikantně účinnější než placebo dle škály ADAS-cog, ale nikoliv dle globálního klinického dojmu lékařů (CGI-2) ani dle GBS nebo MMSE. Ve stupnici NOSGER největší diference ve prospěch memantinu bylo dosaženo v poloze paměť. Největšího léčebného úspěchu bylo dosaženo u nemocných s těžší formou demence, definovanou jako skóre MMSE < 15 bodů.

Z nežádoucích účinků nejčastěji byly zaznamenány závratě (memantin 11 %, placebo 8 %), obostipace (10 % $\times$ 4 %), zmatenost (7 % $\times$ 7 %), kašel (7 % $\times$ 5 %), zranění (6 % $\times$ 11 %), pády (6 % $\times$ 7 %), cerebrovaskulární příhody (5 % $\times$ 6 %).

Lze shrnout, že memantin oproti placebu signifikantně zlepšoval kognitivní funkce, zvláště u nemocných se závažnější demencí a u nemocných bez velkých cerebrovaskulárních lézí dle zobrazovacích metod (CT, NMR).

Druhá studie s memantinem u vaskulárních demencí

Druhá dvojité slepá a randomizovaná studie s memantinem u lehčích až středně těžkých vaskulárních demencí zahrnovala 288 nemocných, starších 60 let (16). Diagnóza vaskulární demence byla stanovena dle kritérií NINDS-AIREN včetně vyšetření CT nebo NMR a modifikovaného ischemického skóre ≥ 5 bodů. Zařazeni byli nemocní s lehčí až středně těžkou demencí se skórem 12–20 bodů dle MMSE. Memantin (20 mg denně) nebo placebo byly podávány po dobu 28 týdnů. Současné podávání jiných psychofarmak nebylo povoleno.

Primárními měřítky úspěšnosti léčby byly stupnice ADAS-cog a CIBIC+, sekundárními MMSE, GBS, CGI-2 a NOSGER.

Memantin byl účinnější v léčbě vaskulárních demencí než placebo dle stupnice ADAS-cog, zejména u těžších forem; memantin kognitivní funkce zlepšil, zatímco při aplikaci placebo došlo k další deterioraci. Dle škály CIBIC+ nebyl nalezen významný rozdíl mezi memantinem a placebem stejně jako dle posouzení sester ve stupnici NOSGER. Podle výsledků na škále MMSE došlo ke zlepšení kognitivních funkcí významně více při terapii memantinem a stejně tak bylo potvrzeno zlepšení kognitivních funkcí ve škále GBS. Dle globálního klinického hodnocení lékařů dle CGI-2 80 % nemocných se zlepšilo nebo bylo stabilizováno při memantinu a 70 % při aplikaci placebo ($p = 0,032$), avšak dle hodnocení pečovateli nebyl zjištěn rozdíl mezi oběma druhy léčby (76 % $\times$ 66 %, $p = 0,09$) – viz obrázek 4. Z nežádoucích účinků byly při terapii memantinem pozorovány agitovanost, zmatenost a závratě u malého počtu nemocných.

Souhrnně lze konstatovat, že provedená studie prokázala pozitivní vliv memantinu na kognitivní funkce u nemocných s vaskulární de-

mentí (dle ADAS-cog, MMSE, GBS-intelekt), ale nepotvrdila příznivý účinek memantinu na aktivitu všedního života, chování, náladu a motoriku (CIBIC+, NOSGER, GBS celkové skóre).

Indikace

Dle dosud provedených studií je memantin indikován pro léčbu středně těžkých a těžkých forem Alzheimerovy demence (oficiálně registrovaná indikace), ale i lehčích až středně těžkých vaskulárních demencí.

Dávkování

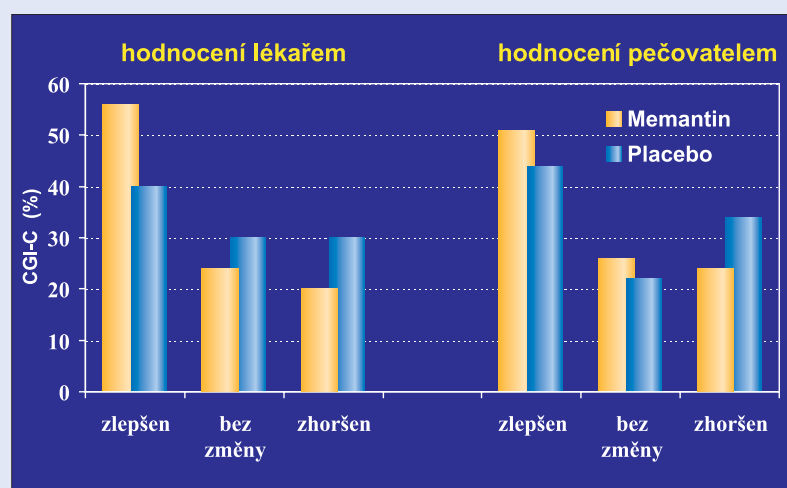
Optimální denní dávka memantinu je 20 mg p.o. Této dávky musí být dosaženo jen postupně, a to od 5 mg denně s postupným zvyšováním po 5 mg týdně. Dávkovací schéma zahrnuje v prvním týdnu podávání 5 mg jednou denně, v druhém týdnu 5 mg dvakrát denně, ve třetím týdnu 5 a 10 mg dvakrát denně a ve čtvrtém týdnu 10 mg dvakrát denně. Memantin může být podáván bez závislosti na jídle. Doporučená denní dávka memantinu by měla být redukována při snížené renální funkci.

Nežádoucí účinky léčby memantinem

Memantin je v klinickém použití v Německu a některých dalších zemích již více než 20 let a nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příznaky. EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) uvádí jako nežádoucí účinky léčby memantinem oproti placebu závratě (10 % $\times$ 6 %), cefalgii (8 % $\times$ 4 %), únavnost (7 % $\times$ 4 %), halucinace (5 % $\times$ 3 %) a zmatenost (4 % $\times$ 6 %) z celkem 2875 léčených. Ve všech provedených studiích zemřelo 2 % nemocných léčených memantinem a 1 % při aplikaci placebo. Nebylo zjištěno, že by memantin působil kardiotoxicky.

Intoxikace memantinem se projevuje neklidem, vznikem psychózy, zrakovými

Obrázek 4. Memantin v léčbě vaskulárních demencí: CGI-C (Orgogozo et al., 2002)



halucinacemi a poruchami vědomí. Léčba je symptomatická a vylučování memantinu může být urychleno acidifikací moče.

Lékové interakce

Memantin neinhibuje žádný z izoenzymů cytochromu P450. Neměl by být kombinován s jinými NMDA antagonisty jako amantadinem či ketaminem.

Memantin může interagovat s jinými léky, které se také vylučují tubulární sekrecí (hydrochlorothiazid, triamteren, cimetidin, ranitidin, chinidin aj.), a to změnou plazmatických koncentrací obou léků.

Vylučování memantinu zpomaluje alkalizace moče, způsobená buď dietou nebo léky (natrium bikarbonát, inhibitory karboanhydráz).

Diskuze, souhrn

Memantin chrání neurony CNS prostřednictvím blokády glutamátových receptorů (NMDA typu) před neurotoxitou patologicky zvýšených koncentrací glutamátu při Alzheimerově příp. vaskulární demenci a jiných neurodegenerativních chorobách. Neuroprotektivní účinek memantinu zahrnuje ochranu neuronů nejen před toxickými koncentracemi glutamátu, ale i β -amyloidu či τ proteinu, hypoxií a hypoglykemií a dalšími mozkovými inzulty. Memantin chrání před poškozením nejen glutamátové, ale i acetylcholinové neurony, což je teoretickým vysvětlením vyšší účinnosti kombinace memantinu s inhibitory cholinesteráz oproti inhibitorům cholinesteráz samotným. Protože k patologicky zvýšené koncentraci glutamátu dochází již v počátcích neurodegenerativních chorob, nabízí se hypotéza o rozšíření klinických zkoušek s memantinem na co nejranější stadia demencí příp. již při manifestaci lehké kognitivní dysfunkce.

Memantin je jediným antagonistou glutamátových NMDA receptorů v klinické praxi, který přitom nepůsobí psychotoxicky díky nízké receptorové afinitě a vysoké závislosti na napětí membrán. Dosavadní terapeutické výsledky prokázaly, že poměrně rychle při léčbě memantinem dochází jak k redukci kognitivního deficitu tak i zlepšení funkční každodenní aktivity demenčních nemocných. Zvýšená autonomie nemocných redukovala nutnost péče okolí, a to významně proti placebo. Při dlouhodobější terapii memantin ve srovnání s placebem zpomaloval progresi Alzheimerovy a vaskulární demence a redukoval nutnost hospitalizací. Překvapivým bylo zjištění terapeutické účinnosti memantinu i u střed-

ně těžkých a těžkých forem Alzheimerovy demence, které byly do té doby považovány za terapeuticky neovlivnitelné. Memantin byl léčebně úspěšným u nemocných s vaskulární demencí, u kterých došlo k postižení malých cév, malým subkortikálním infarktům či status lacunaris, zatímco u velkých mozkových infarktů byla jeho účinnost nižší.

Memantin byl nemocnými dobře tolerován a z nežádoucích příznaků byly nejčastěji pozorovány závratě, cefalgie, únavnost a zřídka

halucinace a zmatenost. Memantin se nemetabolizuje v játrech, neovlivňuje izoenzymy cytochromu P450 a má proto minimum lékových interakcí.

Memantin představuje unikátní účinnou a bezpečnou necholinergní alternativu léčby Alzheimerovy a vaskulární demence vedle terapie inhibitory cholinesteráz, i když na potvrzení jeho nejen symptomatického, ale i průběh demencí modifikujícího účinku bude nutno vyčkat dalších výsledků dlouhodobých studií.

Literatura

1. Ambrozi L, Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine: Results of a phase III double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 144–146.
2. Butterfield DA, Pocernich CB. The glutamatergic system and Alzheimer's disease. Therapeutic implications. *CNS Drugs* 2003; 17: 641–652.
3. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöfller A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotoxicity Res* 2000; 2: 85–97.
4. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Res* 1991; 41: 773–780.
5. Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Drug Res* 1992; 42: 904–913.
6. Greenamyre JT, Maragos EF, Albin RL, Renney JB, Young AB. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psych Biol Psych* 1988; 12: 421–430.
7. Iqbal K, Li K, Sengupta A, Grundke-Iqbal I. Memantine restores okadaic acid-induced changes in protein phosphatase-2A, CAMK-II, and tau hyperphosphorylation in rat. *J Neurochem* 2003; 85 (Suppl. 1): 43.
8. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging* 2003; 20: 465–476.
9. Kornhuber J, Bormann J, Retz W, Hubers M, Riederer P. Memantine displaces [3 H] MK-801 at therapeutic concentrations in postmortem human frontal cortex. *Eur J Pharmacol* 1989; 166: 589–590.
10. Koh JY, Yang LL, Cotman CW. Beta-amyloid protein increases the vulnerability of cultured cortical neurons to excitotoxic damage. *Brain Res* 1990; 533: 315–320.
11. Lahiri DK, Alley GM, Morgan C, Banerjee P, Farlow M. Effect of memantine on levels of the amyloid beta peptide in cell cultures (Abstract). *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (Suppl. 4): 391.
12. Marvanova M, Lakso M, Pirhonen J, Nawa H, Wong G, Castrén E. The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. *Mol Cell Neurosci* 2001; 18: 247–258.
13. Mattson MP, Cheng B, Davis D, Bryant K, Lieberburg I, Rydel RE. β -amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* 1992; 12: 376–389.
14. Miguel-Hidalgo JJ, Alvarez XA, Quack G, Cacabelos R. Protection by memantine against Abeta (1–40) induced neurodegeneration in CA1 subfield. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 542–545.
15. Möbius HJ, Reisberg B, Schmitt F, Doody R. Long-term efficacy and safety from treatment with the NMDA antagonist memantine: Results of a 24-week, open-label extension study in moderate to severe Alzheimer's disease (Abstract). *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (Suppl. 4): 388.
16. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: A randomized placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834–1839.
17. Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R. Clinical and behavioral evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschr Gerontopsychol Psychiatr* 1996; 6: 103–107.
18. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropsychopharmacology* 1999; 38: 735–767.
19. Rammes M, Ferrari U, Ziegelsberger W, Parsons CG. The N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexenes antagonize 5-HT₃ receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner. *Neurosci Lett* 2001; 306: 81–84.
20. Rao VLR, Dogan A, Todd KG, Bowen KK, Dempsey RJ. Neuroprotection by memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist after traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 2001; 911: 96–100.
21. Reisberg B, Doody R, Stöfller A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, for the Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1333–1341.
22. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs Reviews* 2003; 9: 275–308.
23. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, for the Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317–324.
24. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297–305.
25. Wimo A, Winblad B, Stöfller A, Wirth Y, Möbius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 327–340.
26. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: Results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135–146.
27. Winblad B, Jelic V. Treating the full spectrum of dementia with memantine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (Suppl. 1): 41–46.