

Překvapující efekt memantinu na vývoj Alzheimerovy demence

MUDr. Jan Kolouch, CSc.¹, MUDr. František Koukolík, DrSc.², MUDr. Barbora Balíková³

¹Psychiatrická ambulance, Praha

²Patologicko-anatomické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

³Klinika zobrazovacích metod, FN Motol Praha

Kazuistika ilustruje efekt memantinu u dříve profesně úspěšného lékaře v průběhu jeho onemocnění od 81. do 85. roku věku, při ošetřování v domácím prostředí. Během 6 týdnů medikace se u nemocného obnovily kognitivní a exekutivní funkce do téměř premorbidní úrovně sociální adaptability. Léčba memantinem vykazuje také zanedbatelné riziko nežádoucích vedlejších účinků. Navozuje se proto otázka účelnosti zavedení standardu terapie memantinem jako léku první volby.

Klíčová slova: memantin, donepezil, tiaprid, Alzheimerova demence, sociální stimulace, CT obraz, histologický náález, škály pro symptomatologii AD.

A surprising effect of memantine on the progression of Alzheimer's disease

A case report illustrates the effect of memantine in a previously professionally successful physician during the course of his disease from 81 to 85 years of age when cared for in a home setting. During six weeks of medication, the patient regained cognitive and executive functions of almost premorbid level of social adaptability. Treatment with memantine exhibits a negligible risk of adverse side effects. This raises the question of usefulness of establishing the treatment with memantine as the first-choice drug therapy.

Key words: memantine, donepezil, tiapride, Alzheimer's disease, social stimulation, CT image, histological finding, AD symptomatology scale.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(3): 122–124

Kazuistika

Nemocný, 83letý bývalý primář, byl v květnu 2003 přiveden manželkou, synem a snachou s žádostí o radu k terapii jeho stavu. Měl vyšší atletickou postavu, s hustou šedivou kšticí, dobře oholený, byl v tmavých společenských šatech a bílé košili s vázankou. Dosavadní terapii piracetam 2 × 1 200 mg a vinpocetin 2 × 5 mg ordinovala všeobecná lékařka v posledním půl roce. Při jejím užívání se nemocný stal slovně i brachiálně agresivním vůči manželce, které se bránil proti vnucované hygienické péči. Symptomy demence, především poruchy epizodické paměti, rodina pozorovala 2 roky (od roku 2001). Tehdy při hospitalizaci na interním oddělení byl vyšetřen neurologem a byla stanovena pesimální prognóza vývoje AD na 2 roky.

K vyšetření dodána propouštěcí zpráva z FN s diagnózami dle MKN 10:

D 50.9 anémie z nedostatku železa – v.s. sek. při chronickém onemocnění GIT

E 11.9 DM 2. typu kompenzovaný dietou

I 10 m. hypertonicum II.–III. st.

I 25.9 koronární ateroskleróza, AV blokáda I. st.

I 50.9 oboustranná kardiální dekompenzace

I 70.9 generalizovaná ateroskleróza

I 84.2 vnitřní hemoroidy bez komplikací

K 25.9 vředová choroba GD – antrální ulcerus – HP negativní

K 29.5 chronická gastritida, NS

K 57.9 divertikulární nemoc sigmoidu a descendentu

M 47.9 degenerativní změny obratlů

N 40 zbytnění prostaty

Denní medikace pro uvedená onemocnění: Aktiferin, Digoxin, Iso mack ret, Sectral, Lacipil, Furon, KCl, Anacid, Quamatel, Duphalac sir. *Interní terapii vedl po celé roky synovec, internista ve FN.*

Rodinná anamnéza

Manželka o 5 let mladší, středoškolská učitelka latiny, češtiny a francouzštiny, obětavá ošetřovatelka, 2 synové elektroinženýři, snacha a starší vnučka stomatoložky, mladší vnučka studující psychologie. Reference od členů rodiny: Postupné zhoršování paměti pro události, časová a místní dezorientace, „mluvení z cesty“ zejména v posledním půl roce, apatický, morózní, neschopný sebeobsluhy. Náhlé, skokové zhoršení před 3 týdny, kdy onemocněl asi salmonelózou s teplotami 40 °C a průjmem. Tři dny byl zcela dezorientován v čase i prostoru, přechodně i ve vztazích k rodinným příslušníkům.

Psychický stav při přijetí

Vigilní, pohyblivý bez pomoci, vidí, slyší, otázkám rozumí, odpovídá nejistě, stále se ob-

rací o pomoc na manželku, proč je zde, nedovede říci. Defekty epizodické paměti pro vlastní minulost (narození, bydliště, promoce, svatba) nekoriguje ani s nápovědou. Rodinné příslušníky poznává a jmenuje správně. Otázkám „zda se cítí nemocen“, „zda mu něco chybí“ nerozumí, netečně bloudí pohledem po místnosti. Grafomotorika zachycena v kresbě ciferníku, podepsal se zřetelným plynulým písmem v centimetrové velikosti. Po celou dobu rozhovoru má oploštělý výraz fyziognomie, modulace hlasu je oslabená. Překvapivě zareagoval na otázku „kdo to sedí proti němu“: vstal, objal manželku kolem ramen a s úsměvem řekl: „Zdena, moje žena, já ji miluju.“ Po skončení vyšetření se zdvořile spontánně sám loučil: „Děkuju vám za všechno.“

Škály zachycující stupeň rozvoje poruchy

Hachinsky – „ischemické skóre“: 7 (5–6 nerozhodné, >6 vaskulární etiologie)

ADL – „Activities of daily living“: 90 (100 optimum)

IADL – „Instrumental activities of daily living“: 25 (80 optimum)

MMSE – „Mini-Mental State Examination“: 16 (30 optimum) – obrázek 1

BLESSED – „škála hodnocení závažnosti poruchy funkcí sebekontroly“: 10 (27 pesimum)

FAQ – „Functional Activities Questionnaire“ – škála hodnocení společenských interakcí: 27 (30 pesimum)

GDS – Reisberger „Global Deterioration Scale“ – celkové hodnocení projevů postižení psychických funkcí: 4–5 (7 pesimum)

NOSGER – „Nurses' observation scale for geriatric patients“ – 30 položková kvantifikace pozorování nemocných zdravotní sestrou: 60 (120 pesimum).

Klinický souhrn: Syndrom demence s poruchami středně těžkého stupně ve všech dimenzích. Etiologie smíšená, struktury CNS poškozené posledním horečnatým deliriem. TK: 170/80 torrů, P 68/min.

Terapeutická rozvaha, návrh změny

1. Redukce piracetamu a vinpocetinu.
2. Nasazení donepezilu a tiapridu, rivastigmin vyloučen pro vředovou chorobu (K25.9). Vzhledem ke vzdálenosti bydliště (60 km od Prahy) manželka podrobně instruována o rizicích, zajištěno oboustranné telefonické spojení pro nepředvídatelné situace.

Vývoj onemocnění

V prvních 14 dnech došlo k celkovému zklidnění, nemocný spolupracoval, péči se nebránil. Ve 3. a 4. týdnu se stal neklidným, utíkal z bytu, v pantoflích vyskočil z okna přízemního bytu a šel do místa svého rodiště, znovu byl agresivní v sebeobraně před nároky na hygienu. Jedl sám, čistotně. Objevila se častější inkontinence moči, proto snížena dávka donepezilu na 5 mg a tiaprid na 200 až 300 mg pro die, podle rozvahy ošetřovatelky. Pokus o náhradu tiapridu 0,5 mg risperidonem večer nebyl úspěšný, navodil se hluboký celodenní spánek s plnou inkontinencí moči. Kontrola defekace zachovaná, navozena pravidelným dietním režimem.

SRPEN – ZÁŘÍ 2003: Manželka nemocného experimentovala s různými kombinacemi medikace, kterou pak následně konzultovala se mnou. Vyzorovala, že nejlépe se daří spolupracovat s nemocným při vysazeném donepezilu a dávce tiapridu 50–50–100 mg pro die. Jako náhradu za donepezil jsem doporučil pouze 1 200 mg piracetamu, vinpocetin 2 × 1, selegilin 2 × 5 mg pro die. Na této kombinaci zůstal na přání manželky do roku 2004.

Reference syna: Po dobu 14 dnů v srpnu, co byl u otce na dovolené, pozoroval během týdne 3 dny téměř normální chování, s minimálními výpadky, následující dva dny byl ale zcela dezorientovaný. Závislost, příčinnost neodhalil.

BŘEZEN – DUBEN 2004: Nemocný byl stále více somnolentní, s manželkou spolupracoval, nechtěl ale přijímat žádoucí množství tekutin, k tomu musel být stále nucen. MMSE 10 bodů.

V té době mi byly nabídnuty vzorky **memantinu**, který jsem pak ordinoval podle doporučeného schématu od začátku května 2004, při ponechání terapie tiapridem do 200 mg pro die.

Za 6 týdnů rodina sděluje: Dědeček spontánně komunikuje, celý den je bdělý, snaží se sám iniciativně spolupracovat, projevuje tendence organizovat aktivity manželce, synovi i snaše jako v dobách své plné životní síly, mírná chaotičnost je nevýznamná.

Reference syna: V jednu červnovou neděli měl otec veselou náladu, začal souvisle a srozumitelně zpívat country písně, které od něho nikdy neslyšeli. Zpíval i večer po ulehnutí do postele. Názvy písní identifikovala vnučka, dříve členka skautského oddílu.

ČERVENEC 2004: Ve 3. měsíci užívání memantinu začal nemocný manuálně pracovat i s elektronářadím, nezraňoval se. Činnost měla cíl, byla řízená, záměry dokončoval. V sociálních interakcích se projevoval jako dříve v roli šéfa, primáře oddělení, snažil se všechny dirigovat tak vehementně, že syn přišel požádat o radu, jak jeho snažení ztlumit. To jsem odmítl.

V poznávání a jednání se celkově zlepšil natolik, že celá rodina usoudila, že je schopný účasti na promoci vnučky v Karolinu. Jeho účast na ceremoniálu a rodinné oslavě proběhla zdařile, všichni se bavili, dědeček nerušil, aktivně se zapojil do hovorů, neprovokoval rozpaky u přítomných, alkohol nepil.

SRPEN 2004: Následující dny po slavnosti však došlo ke zlomu ve všech funkcích. Nemocný se stal apatickým, téměř po měsíc byl celodenně somnolentní, pouze energickým vyburcováním se najedl a napil. Znovu se objevila inkontinence moči, stav byl podobný vývoji před nasazením memantinu. Teprve v 9. a 10. měsíci se stal aktivnějším a spolupracujícím.

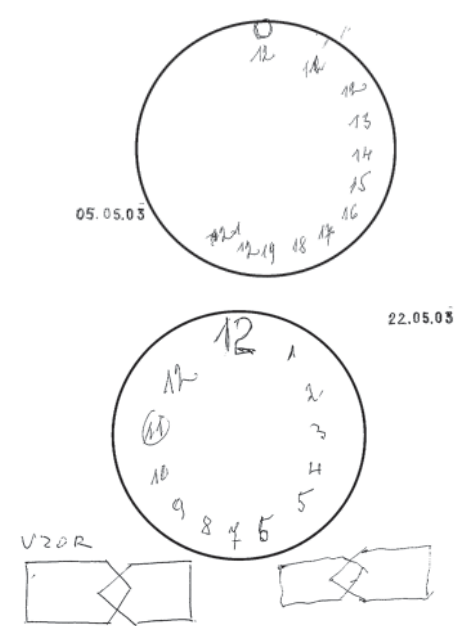
ŘÍJEN 2004: Ošetřující manželka se musela podrobit operaci, dlouho odkládané. Nemocný byl proto umístěn do DCB Řepy, kde se zúčastňoval aktivit v denním stacionáři. Podle reference syna se tam otec významně zlepšil, „rodina ho nepoznávala“! Nápadně se vytříbil ve slovním projevu, bavil tam přítomné, opět zpíval country písně, měl radost z posluchačů. Po návratu domů byl v dobrém stavu až do svých 85. narozenin, kdy si byl vědom reality, nepletl si přítomné, dokonce začal krátkodobě předvídat, měl starost, kde budou všichni gratulanti spát, atd.

ÚNOR – KVĚTEN 2005: Medikace memantinem a tiapridem trvá. Po zkušenostech s DCB chtěla rodina otce umístit do specializovaného zařízení, kde by se mohl dlouhodobě rehabilitovat. Manželka ale tomu bránila, přestože ji síly pro aktivizaci manžela ubývaly. Byla spokojenější, když zůstával v klidu, nic nepotřeboval a jí tak dovolil starat se o zabezpečení chodu domácnosti. Začala ji vyčerpávat péče o téměř trvalou inkontinenci moči, občas i stolice, což před dětmi tajila, aby nenaléhaly na umístění otce do LDN.

V květnu byl syn opět u otce na dovolené. V týdnu pozoroval 4 dny dobré orientovanosti v realitě, následované 3 dny zmatenosti. Slovní agresivita se neobjevovala, byl podrobný, spolupracující. Občas se objevil i velmi světlý okamžik náhledu na sebe samotného, kdy sdělil: „Něco se mi stalo, musíte mi pomoci.“ Po této referenci jsem vydal recept na memantin pro další 3 měsíce.

ZÁŘÍ 2005: V polovině měsíce byl nemocný přiveden spavý, apatický, nespupracující, odmítající doma jídlo i tekutiny, což asi vedlo v době letních veder ke zhoršení stavu. Manželka sdělila, že zkoušela nemocného probudit přidáním donepezilu, po kterém byl v roce 2003 příliš aktivní. Ověřila si pozitivní účinek, ode mne žádala schválení. Dovolil jsem 5 mg denně. Po 14 dnech terapie mne informovala o příznivém účinku kombinace: zlepšila se denní bdělost, začal pracovat na zahradě, zaléval a okopával podle vlastní úvahy, objektivně smyslně. Sám si žádal tekutiny a jídlo, podroboval se hygieně bez odporu. Spal, inkontinence moči byla řidší, stolice upravena režimem příjmu.

Obrázek 1. Kresba ciferníku



ŘÍJEN 2005: Čtyři týdny po doplnění medikace memantinu donepezilem, dopoledne při práci na zahradě ve svahu zakopl a skutálek se asi 4 metry do křoví. Nebyl schopen sám vstát, manželka musela vyčkat na příjezd záchranářů. V bezvědomí nebyl, hovořili spolu, říkal, že zakopl a spadl. V nemocnici byly vyloučeny traumatické fraktury. Večer po události přestal komunikovat, ležel a spal s nohama přitaženými k tělu. Třetí den ho navštívil syn, který mu pomáhal k pohodlnější poloze v posteli. Když otce popotáhl za ramena, ten sykl bolestí a následně si nohy sám natáhl. Kolem kotníků se objevily dekubity. Na konci měsíce byl zjištěn plicní výpotek, biochemický nálezn ukazoval na počínající sníženou funkci ledvin, proto byl vysazen memantin, donepezil ponechán. Po intenzivní infuzní léčbě ve FN se ledvinové funkce upravily k normě, ošetřující nefrolog dovolil pokračování v dřívější terapii. Doporučil jsem ještě vyčkat do doby, než bude nemocný sám mobilní. Bylo připraveno přemístění nemocného do LDN.

Koncem listopadu 2005 se objevily symptomy bronchopneumonie, na kterou nemocný vzápětí zemřel.

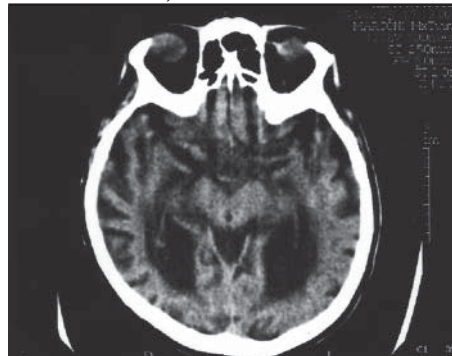
Provedená vyšetření

CT mozku (obrázek 2)

Rozšíření komorového systému a SA prostor, III. komora ve střední čáře, gyrifikace zachovaná, bez ložiskových odchylek denzity supra i infratentoriálně.

Dg. závěr: výrazná atrofie mozku, známky ischemie a krvácení neprokázány.

Obrázek 2. CT vyšetření mozku



Pitevní histologický nálezn (obrázek 3)

Bazální mozkové tepny (0,1,2 ATS žádná, lehká/střední, těžká)

sin. A2 M2 P2 V2 bas 2

dex. A2 M2 P2 V2

Hippocampus, levá hemisféra: kůra temporální, parietální, cingulární, prefrontální – nadprahový počet senilních plak zralého typu.

Imunohistochemie: izoformy tau proteinu v plakách a neuronech, beta amyloid v neuritických plakách.

Periventrikulární amyloidová angiopatie.

Dg. závěr

Alzheimerova nemoc, pozdní varianta, neokortikální stadium. Známky jiných organických demencí nezastiženy.

Diskuze a závěr

Úspěšnost léčby demencí ovlivňují následující faktory:

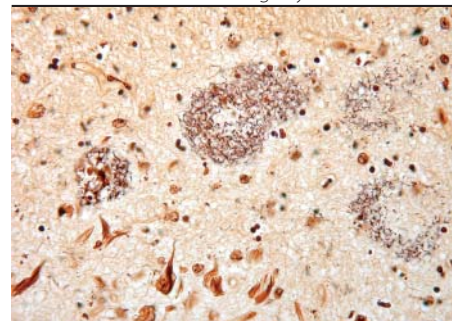
- a) příčina a závažnost postižení CNS,
- b) včasné stanovení diagnózy a léčby,
- c) přítomná a vyvíjející se komorbidita,
- d) vhodná medikace, její kombinace,
- e) důsledná kontrola užívání a efektu,
- f) způsob ošetřování a aktivizace nemocného

U nemocného se podařilo optimálně harmonicky spojit všechny uvedené faktory díky excelentní péči jeho vzdělané manželky a spolupráci rodiny.

Poznatky a doporučení pro praxi

1. Terapie memantinem po dobu 16 měsíců u 83letého muže se středně těžkým stupněm demence potvrdila deklarované účinky léku. Přidávání donepezilu v posledních 2 měsících zlepšilo úroveň denní bdělosti a motivaci k manuální činnosti. Příčinou poklesu efektu memantinu mohla být zhoršená hydratace organismu ve vědrech posledního léta, při snížené funkci ledvin. Osudný nenadálý pád mohl být důsledkem vertiga při srdeční arytmií u ICHS. CT mozku neprokázalo postiktální změny, pouze difúzní atrofii.
2. Průběh pozorovaného zlepšování a zhoršování v sociálních aktivitách u středně těžké demence upozornil na riziko nepředvídatelných důsledků emočně silné stimulace u relativně optimalizovaných funkcí CNS. Indukuje se otázka, zda by mohlo být užitečné chránit CNS před vyčerpáním společensky náročnými událostmi vyšší dávkou tiapridu. Podmínkou pozitivního terapeutického efektu sociální stimulace je její přiměřenost věku, vzdělání a aktuálnímu stavu odolnosti k emoční a fyzické zátěži. Otázka volby psychofyzilogicky náročnější činnosti je otevřená, striktní individualizace vzhledem k somatické disponovanosti a komorbiditě nemocného je podmínkou žádoucího efektu.

Obrázek 3. Pitevní histologický nálezn



3. Pojišťovnami požadovaný objektivizační test úrovně kognitivních funkcí MMSE jako indikátor vývoje demence nepostihuje ty kvality sociálních interakcí, které spolupracující rodina vnímá pro kvalitu života nemocného jako významnější a žádoucnější. Pro klinickou a terapeutickou praxi se naskytá možnost výběru některé ze škál, vedle ADL a IADL i Blessed, FAQ, GDS, NOSGER. Některá z těchto škál by měla být zařazena do metodiky měření defektu sociálních interakcí jako obligátní postup spolu s MMSE. Autorovi se osvědčila upravená NOSGER škála spolu s ADL a IADL.
4. Empirie s výrazně melioračním efektem léčby memantinem u demencí smíšeného typu, s převahou Alzheimerových změn, navozuje otázku účelnosti volby této terapie jako první a teprve následným jejím doplňováním blokátory cholinesteráz.
5. Závěrem problém základní: jak přimět členy rodiny k rozhodnutí přivést stárnoucího rodiče do psychiatrické ordinace k zahájení léčby plíživě se rozvíjející demence v době, kdy lze ubývající počty neuronů ještě oživit a prodloužit jejich funkci.

Grafické znázornění průběhu demence je ke stažení na www.solen.cz

Literatura

1. Hořejší J. Sympozium 1 „Alzheimerova choroba“. Galén, Praha, 1999.
2. Jiráček R, Obenberger J, Preiss M. Alzheimerova choroba. Pfizer/Maxdorf, Praha, 1998.
3. Pidman V. Demence. Grada Publishing, Praha, 2007.
4. Raboch J, et al. Psychiatrie – doporučené postupy II. Info-pharm, Praha, 2006.
5. Topinková E. Jak správně a včas diagnostikovat demenci. UCB, Praha, 1999.
6. Zachariášová S. Diagnóza Alzheimer, Galén, Praha, 2000.
7. Zpravodaj VZP ČR č. 1, 2004, str. 13: Zásady terapie blokátory acetylcholinesteráz a memantinem.

MUDr. Jan Kolouch

Psychiatrická ambulance

Pod Marjánkou 12, 169 00 Praha Břevnov
jan@kolouch.info