

Anna Barczak

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, PAN, Warszawa

Aktualne możliwości wykrywania i terapii choroby Alzheimera

Streszczenie

Współcześnie dysponujemy coraz większymi możliwościami wykrywania wczesnych objawów otępienia w przebiegu choroby Alzheimera, ale nadal nie ma leku przyczynowego w tym schorzeniu. Jak najwcześniejsze zdiagnozowanie początków otępienia i włączenie odpowiedniego leczenia, najczęściej w postaci jednego z dwóch dostępnych inhibitorów acetylocholinoesterazy – donepezylu lub rywastygminy, oraz memantyny, pozwala na relatywną stabilizację poznawczą i złagodzenie objawów otępienia. Artykuł zawiera informacje o wczesnych objawach otępienia w chorobie Alzheimera oraz leczeniu z użyciem dostępnych farmaceutyków i innych metod na podstawie najnowszych rekomendacji.

Słowa kluczowe

otępienie, choroba Alzheimera, donepezyl, rywastygmina, memantyna

Wprowadzenie

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD) jest najczęstszą przyczyną otępienia na świecie. Liczba osób z tym rozpoznaniem będzie sukcesywnie rosła, przede wszystkim z powodu starzenia się społeczeństwa oraz zwiększonej dostępności coraz lepszych metod wykrywania AD. Niestety, implikuje to również zwiększenie nakładów na leczenie i opiekę nad pacjentami z tym schorzeniem. Obecnie dostępne leczenie jest skuteczne w łagodzeniu i spowalnianiu objawów choroby, ale nie dysponujemy jeszcze farmakoterapią przyczynową. Najbardziej istotną kwestią pozostaje zatem jak najwcześ-

niejsze wykrycie pierwszych objawów otępienia i wdrożenie leczenia.

Rozpoznawanie choroby Alzheimera

Otępienie w AD jest procesem toczącym się niekiedy nawet do 20 lat. Choroba ta przebiega w wielu różniących się od siebie etapach – etap niejawny trwa kilka dekad, a otępienie jest końcowym z nich i samo również dzieli się na kilka faz. Ten niejednorodny i złożony obraz kliniczny jest najczęstszą przyczyną opóźnienia diagnozy, a co za tym idzie – również leczenia [1]. Pierwszymi objawami poznawczymi rozpoczynającego się procesu otępiennego w AD są problemy

z nabywaniem nowych informacji i umiarkowana utrata pamięci bieżącej z zachowaniem pamięci dawnej. Przejawia się to powtarzaniem tych samych pytań i stwierdzeń, niepamięcią niedawnych wydarzeń i mylnym podawaniem dat. Typowe są problemy w orientacji w czasie i w miejscu, a także porzucenie bardziej złożonych obowiązków i zainteresowań, często przez cedowanie ich na innych członków rodziny. Codzienne proste czynności są zachowane, ale dawno nietrenowane złożone umiejętności albo zupełnie nowe zadania zwykle stwarzają problemy. Narasta drażliwość z powodu frustracji związanej z nieustannym zapominaniem, zwiększa się poziom niepokoju, często pacjent odmawia przyjęcia proponowanej mu pomocy. Może również zaprzestać dawnej dbałości o swój wygląd i otoczenie. Chorzy często bagatelizują te problemy, przypisując je starzeniu bądź wmawianiu choroby przez rodzinę [2].

Nie każda osoba w podeszłym wieku ma otępienie, ale warto zwrócić uwagę na ewentualne pogorszenie stanu poznawczego w grupach z podwyższonym ryzykiem jego wystąpienia. Są to osoby po 65. roku życia, osoby młodsze z dodatnim wywiadem rodzinnym otępienia (co najmniej dwie chore osoby w dwóch kolejnych pokoleniach) i osoby z poważnymi schorzeniami wpływającymi na funkcjonowanie poznawcze (cukrzyca, choroby tarczycy, serca, płuc, wątroby itd.), u których występuje zwiększone ryzyko rozwoju otępienia o charakterze wtórnym [3]. Najnowsze rekomendacje sugerują, że w przypadku podejrzenia otępienia najpierw należy się upewnić co do niezaburzonej świadomości pacjenta. Potem konieczne jest zebranie wywiadu dotyczącego pogorszenia sprawności poznawczej i zaburzeń neuropsychicznych oraz czasu trwania i wpływu występujących objawów na codzienne funkcjonowanie. Wskazane jest potwierdzenie zebranych informacji u kogoś, kto dobrze zna badaną osobę (np. członek rodziny). Kolejnymi krokami są badanie przedmiotowe, morfologia krwi i oznaczenie w surowicy stężeń witaminy B₁₂, kwasu foliowego, TSH, glukozy oraz biochemicznych wskaźników czynności nerek i wątroby – w celu wykluczenia potencjalnie odwracalnych przyczyn pogorszenia funkcji poznawczych, a także ocena procesów poznawczych za pomocą testów przesiewowych [4]. Stosowane powszechnie metody oceny przesiewowej (*Krótką skalę oceny stanu poznawczego, Montrealska skala oceny funkcji poznawczych, Test rysowania zegara*) nie zawsze sprawdzają się w praktyce klinicznej lekarza POZ. Wynika to przede wszystkim

z braku czasu, wiedzy i doświadczenia w interpretacji uzyskanych wyników [1]. Jednym z bardziej przydatnych narzędzi do wykrywania zaburzeń poznawczych przez lekarza POZ jest test Mini-Cog [5, 6]. Jest to szybka metoda pozwalająca w zależności od uzyskanych rezultatów na podjęcie decyzji co do pogłębienia diagnostyki, nawet bez wcześniejszego przygotowania czy specjalistycznej wiedzy [1]. Przydatny może być także kwestionariusz AD8 [7] weryfikujący występowanie ośmiu zachowań typowych dla początku otępienia. Można go wykorzystać również w trakcie teleporad zarówno z pacjentem, jak i z opiekunem [1]. W przypadku utwierdzenia się w podejrzeniu, że u ocenianej osoby może występować otępienie, należy skierować ją do specjalistycznej jednostki zajmującej się zaburzeniami otępiennymi [4].

Jak leczyć otępienie w chorobie Alzheimera?

Pacjent z rozpoznaniem otępienia w przebiegu AD powinien być leczony środkami rekomendowanymi dla tego schorzenia. Zarejestrowane leki „alzheimerowskie” mają na celu poprawę lub stabilizację objawów choroby przez: spowolnienie rozwoju i łagodzenie objawów dysfunkcji poznawczych, zapobieganie występowaniu, łagodzenie i eliminowanie zaburzeń psychotycznych, afektywnych i zaburzeń zachowania, poprawę codziennej aktywności życiowej pacjentów. Leczenie objawowe może spowolnić przebieg choroby w przybliżeniu o 18 miesięcy [4]. Niezależnie od rekomendacji największych światowych agencji oceny leków należy mieć świadomość, że efekty leczenia objawowego są czasem rozczarowujące dla chorych i ich rodzin, jako że farmakoterapia nie zadziała w oczekiwany sposób [8]. Wielu opiekunów, nie widząc poprawy, niekiedy odstawia leczenie, a niektórzy domagają się zwiększenia dawek lub wprowadzenia kolejnych leków [3].

W przypadku AD od momentu rozpoznania fazy otępienia stosuje się inhibitory acetylocholinoestrazy (IChE) – donepezyl i rywastygminę, a w późniejszych fazach antagonistę receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) – memantynę. W razie potrzeby wdrażane są przez specjalistę leki łagodzące objawy psychiatryczne. Przed włączeniem IChE powinno się przeprowadzić wywiad w kierunku: nadwrażliwości na substancje, historii alkoholizmu i napadów drgawkowych, astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, bradykardii, choroby wrzodowej oraz niedowagi. Potwierdzenie jednego

z tych stanów wymaga uważnego monitorowania działań niepożądanych [9].

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami w otępieniu o lekkim i umiarkowanym nasileniu zaleca się zastosowanie IChE w dawce terapeutycznej (docelowej). W przypadku braku skuteczności lub wystąpienia objawów niepożądanych można zastosować inny lek lub inną postać leku z tej grupy. Nie rekomenduje się przerywania leczenia IChE w zaawansowanych fazach otępienia w przebiegu AD. W przypadku przeciwwskazań do stosowania IChE, ich złej tolerancji lub udokumentowanego braku skuteczności w zaawansowanym otępieniu zaleca się zastosowanie memantyny w monoterapii. Dodanie memantyny do IChE jest wskazane w fazie umiarkowanego i znacznego zaawansowania AD [4]. Istnieją również dane sugerujące, że jednoczesne podawanie leków z obu tych grup działa synergistycznie, dając lepszy efekt [8].

Stosowanie innych leków niż IChE i memantyna nie jest zalecane w rutynowym leczeniu objawów otępienia w AD [10]. Błędem jest leczenie nieskutecznymi w otępieniu preparatami, takimi jak nicergolina, winpocetyna lub miłorząb japoński. Podawanie leków nootropowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, środków obniżających stężenie cholesterolu czy estrogenów również nie wykazuje długoterminowej skuteczności w łagodzeniu objawów otępienia [8, 11].

Plan farmakoterapii otępienia w przebiegu AD zazwyczaj jest układany przez specjalistę i modyfikowany w zależności od pojawiania się kolejnych objawów. Częstą praktyką jest czekanie przez opiekunów na opinię lekarza POZ na temat przepisanych leków jako osoby najbardziej zorientowanej w problemach zdrowotnych pacjenta [3].

Dawkowanie leków

Efektywnego działania leków w AD można się spodziewać tylko w przypadku przyjmowania dawek terapeutycznych. Powszechną regułą jest zaczynanie od dawek początkowych i stopniowe dochodzenie do końcowych.

Dla donepezylu dawka początkowa to 5 mg, podawane raz dziennie przez 4 tygodnie. Następnie włącza się dawkę docelową 10 mg, o ile nie występują objawy uboczne.

Rywastygmina występuje w 2 postaciach – doustnej i transdermalnej (STD). Kapsułki podaje się 2 razy dziennie, dawką początkową są 3 mg (po 1,5 mg rano i wieczorem), które są stopniowo zwiększane o 1,5 mg w odstępie 2 tygodni przy dobrej to-

lerancji do osiągnięcia dawki 12 mg (2 razy dziennie po 6 mg). W przypadku STD początkowa dawka wynosi 4,6 mg na dobę. Po co najmniej 4 tygodniach leczenia, jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej – 9,5 mg na dobę. Jeśli przerwano podawanie leku na dłużej niż kilka dni, należy je wznowić, stosując dawkę 4,6 mg na dobę. U osób stosujących preparat w postaci doustnej w dawce 3 mg na dobę lub 6 mg na dobę albo w przypadku niestabilnej lub źle tolerowanej dawki 9 mg na dobę można zamienić leczenie na STD 4,6 mg na dobę. W przypadku dobrej tolerancji dawki doustnej 9 mg na dobę lub 12 mg na dobę leczenie można zamienić na STD 9,5 mg na dobę. Po zamianie z postaci doustnej na STD w dawce 4,6 mg na dobę, po co najmniej 4 tygodniach stosowania i dobrej tolerancji, należy zwiększyć dawkę do 9,5 mg na dobę.

Dawką początkową memantyny jest 5 mg. Przy dobrej tolerancji zwiększa się ją o kolejne 5 mg tygodniowo aż do dawki terapeutycznej 20 mg [9].

Kontynuowanie i przerywanie terapii

Wyniki badań klinicznych pokazują, że wczesne i nieprzerwane leczenie daje znaczące korzyści w porównaniu z pacjentami, u których odroczone wprowadzenie leczenia lub je przerwano. Nadal niejasna pozostaje kwestia odstawiania leków u pacjentów w trzeciej fazie choroby, kiedy zmiany są tak zaawansowane, że jakakolwiek ocena poznawcza nie jest możliwa, a stan ogólny chorego wymaga ograniczenia interwencji do niezbędnej terapii [8]. Najnowsze rekomendacje sugerują, aby nie przerywać leczenia IChE w zaawansowanych fazach otępienia. Decyzja o zakończeniu farmakoterapii powinna być podejmowana indywidualnie po kompleksowej ocenie stanu psychicznego, neurologicznego i somatycznego pacjenta, a nie na podstawie arbitralnie przyjętych wyników testów psychometrycznych [4].

Inne możliwości terapeutyczne

W czerwcu 2021 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zaaprobowwała pierwszy lek modyfikujący przebieg AD – adukanumab (Aduhelm). Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko mózgowym agregatom patologicznego białka amyloidu β , a wyniki badań klinicznych III fazy sugerują, że usunięcie złogów β -amyloidu może spowolnić pogarszanie się funkcji poznawczych u pacjentów

w bardzo wczesnej, klinicznej fazie rozwoju AD. Obecnie lek jest zatwierdzony warunkowo, z koniecznością kontynuacji badań klinicznych IV fazy. Leczenie adukanumabem zostało zatwierdzone tylko w USA, lek ten nie ma rejestracji Europejskiej Agencji Leków.

Terapia niefarmakologiczna powinna być dobierana indywidualnie na podstawie oceny stanu zaawansowania choroby i możliwości pacjenta. Metody pozafarmakologiczne pomimo udowodnionej skuteczności w łagodzeniu niektórych objawów otępienia są niezwykle rzadko rekomendowane i niestety jeszcze rzadziej stosowane przez opiekunów. Wynika to nie tylko z braku informacji, ale przede wszystkim z niechęci opiekunów do ich stosowania [11].

Poza nielicznymi wyjątkami podawanie suplementów diety nie przynosi żadnego efektu terapeutycznego [8]. Podobnie jest z zalecanym nagminnie rozwiązywaniem krzyżówek czy „reedukacją” z wykorzystaniem książek przeznaczonych dla dzieci [3]. Rehabilitacja funkcji poznawczych oparta na metodach stosowanych u pacjentów z ogniskowymi uszkodzeniami mózgu nie jest skuteczna w przypadku otępienia, dlatego sugerowanie, że ćwiczenia funkcji poznawczych przyniosą poprawę, jest błędem [11].

Nie rekomenduje się wykonywania przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG) w przypadku głębokiego otępienia – żywienie przez przetokę dojelitową nie przedłuża życia chorego [8].

Podsumowanie

Lekarz POZ jest pierwszym ogniwem – i jednym z najważniejszych – w diagnostyce i opiece nad pacjentami z otępieniem w przebiegu AD. Wstępna weryfikacja zaburzeń poznawczych, przeprowadzenie wywiadu z oceną przesiewową i analizą

wyników badań może się przyczynić do szybszego rozpoznania otępienia i wdrożenia, a następnie modyfikacji farmakoterapii w gabinecie POZ zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

Piśmiennictwo

1. Barczak A. Niezbędnik choroby Alzheimera. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2021.
2. Barczak A. Jak rozpoznać pierwsze objawy otępienia? Med Dypł 2017; 26: 60-67.
3. Barczak A. Choroba Alzheimera – co powinien wiedzieć lekarz POZ. Med Dypł 2021; 30: 84-88.
4. Gabryelewicz T, Barcikowska M. Otępienie – rozpoznawanie, kryteria diagnostyczne. W: Rozpoznawanie i leczenie otępień. Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (red.). Wydawnictwo Termedia, Poznań 2021; 13-21.
5. Borson S, Scanlan J, Brush M i wsp. The Mini-Cog: a cognitive “vital signs” measure for dementia screening in multi-lingual elderly. Int J Geriatr Psychiatr 2000; 15: 1021-1027.
6. Barczak A, Hintze B. Skala „Mini-Cog” w diagnostyce przesiewowej otępień. Aktual Neurol 2019; 19: 141-144
7. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK i wsp. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. Neurology 2005; 65: 559-564.
8. Barcikowska M. Choroba Alzheimera. W: Otępienie w praktyce. Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (red.). Wydawnictwo Termedia, Poznań 2018; 57-81.
9. Parnowski T, Borzym A, Broczek K i wsp. Rekomendacje leczenia pobudzenia u chorych z otępieniem dla lekarzy POZ. Lekarz POZ 2018; 4: 239-262.
10. Barcikowska M, Gabryelewicz T. Choroba Alzheimera. W: Rozpoznawanie i leczenie otępień. Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (red.). Wydawnictwo Termedia, Poznań 2021; 59-77.
11. Barczak A. Błędy w rozpoznawaniu i leczeniu otępień. Psych Dypł 2019; 6: 0461.

Adres do korespondencji:

dr Anna Barczak
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego, PAN
ul. A. Pawińskiego 5
02-106 Warszawa
e-mail: ankabarczak@gmail.com