

Správy

Novartis Neuroscience Forum

(Sevila 6.–7. máj 2003)

V dňoch 6.–7. mája 2003 sa konalo v Seville sympóziu, ktoré organizovala farmaceutická spoločnosť Novartis. Hlavnými témami sympózia boli Alzheimerova a Parkinsonova choroba. Sympózia sa zúčastnilo asi 200 odborníkov z celého sveta, medzi nimi päť psychiatrov a dvaja neurológovia zo Slovenska. Odborný program tvorili dve paralelné podujatia. Program týkajúci sa Alzheimerovej choroby sa konal na inom mieste ako program o Parkinsonovej chorobe, pre účastníkov sympózia bol spoločný – okrem otvorenia a zakončenia sympózia – len spoločenský program.

Zúčastnil som sa programu o Alzheimerovej chorobe zameranom predovšetkým na jej liečbu. V súčasnosti nie sú pochybnosti o vzťahu medzi poruchou cholinergického systému mozgu a poruchou kognitívnych funkcií pri Alzheimerovej chorobe a niektorých ďalších typoch demencií. Poznatky o dôležitej úlohe cholinesteráz – acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy (AChE, BuChE) – v patogenéze Alzheimerovej choroby (Alzheimerovej demencie, AD) viedli k vývoju inhibítorov cholinesteráz, ktoré sú v súčasnosti jedinými liekmi s dostatočne overenou účinnosťou pri AD.

Úvodný blok prednášok 6. mája sa venoval úlohe cholinesteráz pri AD (S. Darvesh, Centrum medicínskych vied, Halifax, Kanada) a úlohe BuChE, ktorej aktivita v priebehu AD rastie. Existujú viaceré dôkazy o podiele BuChE na tvorbe patologického beta-amyloidu a na vzniku senilných plakov (E. Giacobini, Univerzitný geriatrický ústav, Ženeva). Inhibícia cholinesteráz vedie k zvýšeniu koncentrácie acetylcholínu v likvore a liečba týmito liekmi, ku ktorým patria donepezil (Aricept), rivastigmin (Exelon) a galantamín (Reminyl). U pacientov s AD má priaznivé účinky nielen na kognitívne funkcie, ale aj na pridruženú psychopatologickú symptomatológiu a vedie k zlepšeniu funkčnej kapacity chorých. Nie je isté, či liečba inhibítorami cholinesteráz je len symptomatickou liečbou. Existujú určité nálezy, ktoré poukazujú na ich priaznivý vplyv na priebeh AD (M. Farlow, Lekárska fakulta, Indiana Univ., USA).

Témou ďalšieho bloku prednášok boli súčasné možnosti stabilizácie AD inhibítorami cholinesteráz. U časti pacientov nie je liečba niektorým z inhibítorov cholinesteráz účinná, u iných pacientov jeho účinnosť pri dlhodobej liečbe klesá. V týchto prípadoch sa obvyčajne liečba inhibítorami cholines-

teráz považuje za neúčinnú a je ukončená. Podľa doterajších skúseností riešením môže byť zámena za iný inhibítor cholinesteráz. Najviac skúseností je so zamenou donepezilu, ktorý sa začal najskôr používať, za galantamín alebo rivastigmin. V bloku prednášok zaoberajúcich sa možnosťami zameny inhibítorov cholinesteráz M. Farlow definoval súčasné ciele liečby AD. Inhibítory cholinesteráz neumožňujú trvale zastaviť progresiu choroby. Za úspech sa považuje iniciálne (rôzne dlho trvajúce) zmiernenie kognitívnej poruchy, dlhodobá stabilizácia stavu, zmiernenie pridružených psychopatologických (tzv. behaviorálnych) príznakov a zvýšenie funkčnej kapacity chorých. Dôležitým cieľom je súčasné zmiernenie záťaže opatrovateľov a oddialenie inštitucionalizácie chorých. Psychiatri majú priaznivé skúsenosti so zamenou antidepresív alebo neuroleptík. Zámény v skupine inhibítorov cholinesteráz majú racionálne opodstatnenie, pretože jednotlivé lieky majú rozdielne farmakologické vlastnosti. Podľa autora prednášky vlastnosti rivastigminu (menovite inhibícia oboch typov cholinesteráz) vedú k predpokladu, že bude účinný aj u pacientov u ktorých liečba iným liekom nebola dostatočne účinná.

M. Emre (Lekárska fakulta, Istanbul, Turecko) sa podobne zaoberal zásadami zameny inhibítorov cholinesteráz. Dôvodmi pre zámenu liekov sú: nedostatočná účinnosť aktuálne užívaného lieku, zlé tolerovanie lieku a výhrady pacienta (resp. jeho opatrovateľa). Presnejšie definoval jednotlivé dôvody pre zámenu liekov, pričom upozornil na význam edukácie pacientov a ich opatrovateľov, ktorá ma viesť k získaniu realistického pohľadu na súčasné možnosti liečby AD. Liečba tejto choroby je účinná aj vtedy, keď vedie len k zmierneniu jej progresie. Účinnosť podávaného lieku môžeme hodnotiť až po minimálne 6-mesačnej liečbe. Dôležité je komplexné hodnotenie terapeutického efektu, ktoré zohľadňuje aj vplyv liečby na behaviorálne príznaky a samostatnosť chorého. Pri nedostatočnej účinnosti je potrebné zvýšiť dávky (v rámci povoleného rozpätia), pri zlom tolerovaní lieku je zasa potrebné znížiť dávky. Prednášajúci potom prezentoval schému postupu pri výmene donepezilu za galantamín alebo rivastigmin a pri výmene donepezilu alebo rivastigminu za galantamín.

S. Auriacombe (Klinika sv. Augustína, Boredeaux, Francúzsko) referovala o účinnosti a bezpečnosti nahradenia donepezilu rivastigmínom. V súbore 382 pacientov po 6-mesačnej liečbe 43,8 % chorých patrilo medzi non-respondérov, u 5 % chorých sa pozorovalo výrazné zlepšenie stavu, u približne 20 % pacientov mierne zlepšenie stavu a u približne 30 % pacientov sa stav v sledovanom období stabilizoval. Autorka referovala aj o výsledkoch štúdie, v ktorej sa hodnotil efekt výmeny donepezilu za galantamín (Robillard a spol., 2001). Zámena viedla u 52,9 % pacientov k zlepšeniu kognitívnych funkcií, u 44,4 % pacientov k zlepšeniu kognitívnych funkcií aj k zlepšeniu funkčnej kapacity (meranej škálou hodnotiacou denné aktivity). Zámena liekov v skupine inhibítorov cholinesteráz dáva teda chorým novú reálnu šancu na zlepšenie stavu alebo na dlhodobú stabilizáciu choroby. má predchádzať pokus o korekciu dávok aktuálne užívaných liekov.

J. Mintzer (Univ. South Carolina, USA) uviedol ďalší blok prednášok o behaviorálnych symptómoch pri demenciách. Sú to pridružené psychopatologické príznaky, ktoré sú dôležité preto, že sa vyskytujú asi u 80 % pacientov s AD, sú častým dôvodom umiestnenia pacientov v ošetrovacích ústavoch a v nemocniciach, prinášajú utrpenie chorým a ich opatrovateľom a sú spojené so zvýšenými nákladmi na starostlivosť o chorých. Účinná liečba týchto príznakov je preto veľmi dôležitá. Najčastejšími pridruženými príznakmi sú apatia, anxieta a agitovanosť, potom iritabilita a aberantná motorická aktivita. Vo včasných štádiách (ešte pred stanovením diagnózy Alzheimerovej choroby) sa u 40 % pacientov objavuje sociálna izolácia, u 60 % pacientov depresia. Depresia predchádza stanoveniu diagnózy AD o viac ako 2 roky. Pravdepodobne sa tieto príznaky vyskytujú už v štádiu ľahkej kognitívnej poruchy. Často ide o rôzne kombinácie symptómov. Niektoré symptómy sú prediktormi nepriaznivého priebehu AD (halucinácie, nepokoj, EPS).

S. Darvesh zhrnul poznatky o neurobiológii behaviorálnych príznakov AD. Kognitívne funkcie a konanie sú spojené s činnosťou kortexu, ale aj talamu, hypotalamu a ďalších štruktúr (napr. kmeňových jadier). Typické morfológické zmeny sa pri AD nachádzajú nielen v kortexe, ale aj v talame. Neurofibrilárne vretienka v neokortexe a limbickom systéme korelujú s behaviorálnymi symptómami. Okrem deficitu Ach je tiež postihnutý serotonínový a noradrenergický systém. Agresia a halucinácie korelujú s poklesom aktivity cholinacetyltransferázy v niektorých oblastiach mozgu. Existujú nepriame dôkazy o úlohe BuChE pri vzniku behaviorálnych symptómov. Aktivita BuChe sa pri AD zvyšuje v limbickom systéme, ktorý riadi emotivitu a správanie sa. BuChE môže byť dôležitým cieľom pri liečbe behaviorálnych symptómov AD.

R. Spiegel (Novartis Pharma AG Bazilej) sa zaoberal možnosťami liečby behaviorálnych symptómov pri AD. Dôležitou súčasťou sú nefarmakologické postupy. Cummings (Am J Psychiatry, 157, 2000, 157:4-15) konštatoval, že inhibítory ChE majú psychotropné účinky, sú vhodné na liečbu všetkých príznakov AD. Podľa viacerých štúdií majú priaznivé účinky na behaviorálne symptómy pri rôznych typoch de-

mencií (AD, vaskulárne demencie, demencia pri Parkinsonovej chorobe, demencia s Lewyho telieskami). Prednášajúci referoval o výsledkoch štúdie Feldmana (2001), ktorej sa zistil pozitívny efekt donepezilu na behaviorálne príznaky u pacientov s AD. Podľa inej štúdie pri liečbe galantamínom v dávkach 16–24 mg došlo v 5-mesačnom intervale k stabilizácii behaviorálnych symptómov AD, pri placebe sa symptómy zhoršili (Tariot a spol., 2000). V súbore pacientov liečených 2 roky rivastigmínom sa behaviorálne príznaky zmiernili (Rosler, 1998). V práci Bullock a spol. (2001) sa po polročnej liečbe rivastigmínom zistilo zmiernenie najmä bludov, halucinácií, iritability a zlepšilo sa aj stravovanie chorých. Messina a spol. (2001) referovali, že po polročnej liečbe rivastigmínom sa u 30 % pacientov, užívajúcich neuroleptiká mohli tieto lieky vysadiť, u ďalších 12 % sa znížili dávky týchto liekov. Podľa viacerých štúdií má rivastigmín priaznivé účinky na behaviorálne príznaky aj u pacientov s demenciou s Lewyho telieskami, pri Parkinsonovej chorobe a pri vaskulárnych demenciách. Je potrebné poznamenať, že podobné výsledky sa zaznamenali aj pri použití donepezilu alebo galantamínu.

Dôležité je aj hodnotenie záťaže opatrovateľov. Pri liečbe rivastigmínom sa zaznamenalo výrazné zmiernenie tejto záťaže u pacientov s vaskulárnymi demenciami.

Zhrnutie výsledkov prednášok: cholinergický deficit sa podieľa na vzniku behaviorálnych príznakov. Dôležitú úlohu pri tom hrá BuChE. Sú racionálne dôvody na použitie inhibítorov cholinesteráz.

Prednáškové bloky sa striedali s diskusnými seminármi o výmene inhibítorov cholinesteráz a o liečbe behaviorálnych príznakov Alzheimerovej choroby. Účastníci (rozdelení do 15–20 členných skupín) spolu s lektormi rozhodovali o postupe v prezentovaných kazuistikách. Najnáročnejší bol seminár o príprave a prezentácii odborných prednášok, počas ktorého mali 4–5-členné skupiny účastníkov pripraviť a predniesť prednášku na určenú tému.

V záverečnom bloku prednášok, ktorý bol spoločný pre všetkých účastníkov fóra predstavitelia spoločnosti Novartis informovali o vývoji liekov v oblasti neurológie a psychiatrie. Mimoriadne zaujímavé boli prednášky W. Olanowa o zvieracích modeloch Parkinsonovej choroby a N. Sartoria o budúcnosti psychiatrie. Prof. Sartorius podrobne analyzoval pozitívne aj negatívne stránky spoločenského vývoja, pokroku v medicíne a menoval niektoré trendy, ktoré môžeme pozorovať v súčasnej psychiatrii. Predĺženie ľudského života a zvyšovanie počtu ľudí vo všetkých vekových skupinách sa spája so zvyšovaním počtu ľudí s psychickými poruchami (v 2.–3. decéniu schizofrénia, v 3.–4. decéniu afektívne poruchy, po 65. roku života demencie). S pokrokom medicíny stúpa počet psychiatrických pacientov s pridruženými telesnými chorobami. Zo zorného poľa psychiatrie sa stratili niektoré psychické poruchy, patrí k nim neurasténia. Pacienti s touto poruchou navštevujú praktických lekárov, sú vedení pod rôznymi diagnózami, niekedy ako „otravní“ pacienti. Konštatoval, že napriek technickému a odbornému pokroku sa nezmenil postoj k psychiatrii a k pacientom s psychickými poruchami. Decentralizácia, ktorá sa týka aj medicíny a psy-

chiatricke prináša mnohé problémy. Rast poznatkov o psychických poruchách znižuje význam rozdielných prístupov k psychickým poruchám a stráca sa význam členenia psychiatrie napr. na sociálnu a biologickú psychiatriu. Rastie význam členenia podľa vekových kategórií a podľa skupín psychických porúch.

Prednášatelia a lektori diskusných seminárov patria medzi popredných odborníkov v liečbe demencií. Prednášky obsahovali mnoho nových poznatkov, ktoré sú použiteľné v bežnej praxi. Napriek skutočnosti, že seminár organizovala farmaceutická spoločnosť, prednášajúci informovali objektívne o vlastných skúsenostiach a literárnych poznatkoch a ich odporúčania sa netýkali len jedného lieku, ale celej skupiny v súčasnosti dostupných kognitív. Sympóziu bolo vynika-

júco organizačne pripravené. Účastníci sympózia dostali písomné materiály k všetkým prednáškam a pracovné materiály k seminárom. Spoločenský program umožnil nielen vzájomné stretnutia a diskusie účastníkov sympózia, ale (v rámci obmedzených časových možností) aj zoznámenie sa s niektorými pamiatkami v súčasnosti už miliónového a z pohľadu histórie Španielska mimoriadne významného mesta Sevilla.

*Doc. MUDr. Eduard Kolibáš, CSc.
Psychiatrická klinika FN a LF UK, Bratislava*