

Extend program

OCENA DNEVNIH AKTIVNOSTI, VEDENJSKIH IN PSIHIČNIH SPREMEMB PRI BOLNIKI Z ALZHEIMERJEVO BOLEZNIJO

Aleš Kogoj, Rok Tavčar***

UVOD

Zaviralci acetilholinesteraze (AChE) so poleg memantina doktrinarno sprejeti kot simptomatska možnost zdravljenja Alzheimerjeve bolezni (AB). Kljub temu, da obstaja dovolj dokazov za klinično učinkovitost donepezila (1), galantamina (2) in rivastigmina (3), pa zaviralci AchE tako kot vsako zdravilo, niso učinkoviti pri vseh bolnikih. Poleg tega imajo neželene učinke, zaradi česar je včasih potrebno prekiniti zdravljenje. Za učinkovito zdravljenje lahko štejemo pri bolnikih z AB že nespremenjeno klinično sliko, saj vemo, da je AB degenerativna in napredujoča. Klinična ocena učinkovitosti vključuje klinični pregled, heteroanamnestične podatke in uporabo testov za (vsaj osnovno) oceno spoznavnih sposobnosti. Neželeni učinki zaviralcev AChE so relativno pogosti, največkrat prehodnega značaja in se jim lahko pogosto izognemo ob počasnem prilagajanju odmerka. Kljub temu, da je profil neželenih učinkov različnih zaviralcev AChE precej podoben (slabost, bruhanje in diareja), to ne pomeni, da se ob zamenjavi zaviralca pojavijo pri posameznem bolniku enaki neželeni učinki. Rezultati raziskav in klinična praksa kažejo, da je smiselno ob nezadostnem delovanju oziroma motečih neželenih učinkih enega zaviralca AchE tega zamenjati z drugim (4). Upad spoznavnih sposobnosti spremlja tudi upad sposobnosti za opravljanje dnevnih aktivnosti, nasprotno pa potekajo vedenjske in psihične spremembe pogosto na način, ki ni vezan na upad spoznavnih sposobnosti.

Dnevne aktivnosti ter vedenjske in psihične spremembe predstavljajo za bolnike in njihove bližnje nemalokrat bolj problematična področja, kot so motnje spomina in ostalih spoznavnih sposobnosti. Kadar zaradi motečih vedenjskih in psihičnih sprememb ne zmorejo skrbi za bolnika v domačem okolju, preostane svojcem, kot izhod v stiski, praviloma le še namestitev v zavod. Zaviralci AChE ne izboljšajo le spoznavnih sposobnosti, temveč lahko ugodno delujejo tudi na dnevne aktivnosti ter vedenjske in psihične spremembe, predvsem apatijo ter motnje razpoloženja (5). Pri bolnikih z demenco z Lewyjevimimi telesci lahko ublažijo tudi psihotična doživetja, kar je še zlasti pomembno, ker so ti bolniki praviloma zelo občutljivi za neželene učinke antipsihotikov. S tem se zmanjša poraba ostalih psihotropnih zdravil, med katerimi nekatera

*Mag. Aleš Kogoj, dr.med. Psihiatrična klinika, Enota za gerontopsihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje.

**Prof.dr.Rok Tavčar, dr.med. Psihiatrična klinika, Klinični oddelek za klinično psihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje.

poslabšajo že tako prizadete spoznavne sposobnosti. Učinek zaviralcev AChE dopolnijo še nemedikamentozni ukrepi in ustrezna podpora svojcem različnih zdravstvenih in socialnih služb ter s programi nevladnih organizacij in združenj.

METODE

V raziskavo Extend so bili vključeni bolniki z Alzheimerjevo boleznijo, ki dotlej še niso prejeli zaviralcev AchE in bolniki, katerim je bil predpisan rivastigmin kot zamenjava za prejšnji zaviralec AchE, ki ni izkazal pričakovane učinkovitosti, ali je povzročil moteče neželene učinke. Ob vključitvi, po treh, šestih in dvanajstih mesecih smo spremljali zdravnikovo oceno bolnika, skrbnikovo oceno obremenitev ter rezultat Kratklega preizkusa spoznavnih sposobnosti (KPSS); ob kontrolnih pregledih pa tudi odmerek prejetega rivastigmina. Raziskavo, ki jo je finančno podprla firma Novartis, je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko dne 11. 11. 2003.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 414 bolnikov, 135 (38,5 %) moških in 216 (61,5 %) žensk, pri 63 bolnikih spol ni bil označen. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 74,24 (standardna deviacija (SD)=8,92) let in se je med spoloma značilno razlikovala (72,02 (SD=10,19) let pri moških in 75,62 (SD=7,79) let pri ženskah, ($t=-3,46$, $p<0,001$). Trajanje bolezni je bilo v povprečju 2,18 (SD=1,49) let in se med spoloma ni razlikovalo. Predhodno ni bilo zdravljenih z drugim zaviralcem AChE 288 bolnikov (80,7 %), 69 (19,3 %) je prej že prejelo drug zaviralec AChE, pri 57 bolnikih pa odgovor ni bil označen. Od bolnikov, ki so že bili zdravljeni, je 1 prejel rivastigmin, 20 galantamin, 6 memantin, 43 donepezil in 1 nimodipin (slednje zdravilo sicer ni zaviralec AchE, niti ni registrirano za zdravljenje demence). Razlog zamenjave predhodno predpisanega zdravila je bil večinoma nezadovoljiv začetni odziv ($n=15$) in zmanjšanje učinka ($n=33$), nato pa zgodnje ($n=9$) in pozno neprenašanje ($n=7$).

Ob drugem pregledu je še 374 (94,7 %) bolnikov prejelo rivastigmin (v povprečnem odmerku 1,84 mg, razpon 1 do 6 mg), ob tretjem pregledu je bilo teh bolnikov 354 (95,2 %, povprečni odmerek 2,28 mg; razpon 1 do 6 mg), ob četrtem pa 190 (90,0 %, povprečni odmerek 3,31 mg; razpon 1 do 7 mg). Razlogi ukinitve rivastigmina ob drugem pregledu so bili pri 10 bolnikih neželeni učinki (pri 7 od njih slabost, bruhanje, utrujenost, apatija, pri treh pa drugi neželeni učinki), pri tretjem pregledu je bil rivastigmin ukiniten pri 5 bolnikih zaradi smrti bolnika, pri 4 bolnikih zaradi slabosti, bruhanja, utrujenosti in apatije, pri dveh bolnikih pa zaradi hitrega napredovanja bolezni. Ob četrtem pregledu rivastigmina bolniki niso prejeli zaradi naslednjih razlogov: hitro napredovanje bolezni ($n=3$), slabost, bruhanje, utrujenost, apatija ($n=3$), upada učinkovitosti ($n=3$), zamenjave terapevta ($n=3$), odklonilnosti bolnika do zdravila ($n=3$) ali smrti bolnika ($n=1$). V celotnem trajanju raziskave je bilo sicer prijavljenih skupaj 18 resnih neželenih učinkov. Med njimi so bili naslednji: zmedenost, izguba apetita s hujšanjem, hipertenz-

ija in težave s srcem, bradikardija, pomanjkanje učinkovitosti, bruhanje (2), načrtovana operacija (3 bolniki), pretres možganov zaradi prometne nesreče, vrtoglavica in nepokretnost. Med trajanjem raziskave je umrlo 6 bolnikov (zaradi ledvične odpovedi (1 bolnik), adenokarcinoma ascendentnega kolona (1 bolnik), možganske kapi (1 bolnik), bronhopnevmonije (1 bolnik) ali neznanega vzroka (2 bolnika). Po ukinitvi zdravila je umrl še en bolnik (4 mesece po ukinitvi zdravila), vzrok smrti ni bil označen.

Rezultati so prikazani posebej za zdravnikovo oceno bolnika (razpredelnica 1) ter skrbnikovo oceno (razpredelnica 2). Na sliki 1 je prikazana povprečna skupna ocena na lestvici KPSS od prvega do četrtega pregleda.

Razpredelnica 1. Zdravnikova ocena pogostnosti simptomov bolnika. Lestvica od 1 (ni poslabšanja) do 7 (zelo močno poslabšanje), t test za parne vzorce.

Kognitivne funkcije

	prvi pregled	četrty pregled	t	p
orientacija	3,79	2,91	-7,61	<0,0001
spomin	4,46	3,34	-9,76	<0,0001
govor	2,63	2,25	-3,69	0,0003
presoja	3,71	2,87	-6,82	<0,0001

Vsakodnevno delovanje

	prvi pregled	četrty pregled	t	p
načrtovanje in izvedba hobijev	4,57	3,46	-8,68	<0,0001
socialna vključitev	4,33	3,17	-8,77	<0,0001
dnevne aktivnosti	4,35	3,37	-6,98	<0,0001
dejavnosti za samooskrbo	3,15	2,65	-3,65	0,0003

Vedenje

	prvi pregled	četrty pregled	t	p
napačne predstave	3,05	2,29	-6,23	<0,0001
halucinacije/blodnje	1,92	1,45	-4,27	<0,0001
razpoloženje	3,34	2,36	-8,02	<0,0001
agitacija/agresija	2,28	1,63	-5,85	<0,0001
spalni vzorci	3,13	2,13	-8,04	<0,0001
apatija	3,13	2,37	-6,05	<0,0001

Razpredelnica 2. Skrbnikova ocena obremenitev. Lestvica od 1 (nikoli) do 7 (skoraj vedno), t test za parne vzorce.

Ali menite, da nimate dovolj časa zase, ker ga porabite veliko za vašega družinskega člana z Alzheimerjevo demenco?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
3,25	2,88	-3,67	0,0003

Se počutite obremenjeni, ko skrbite za družinskega člana z Alzheimerjevo demenco in skušate izpolniti še druge obveznosti?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
3,34	2,95	-4,11	0,0001

Ali vas skrbi, kaj bo v prihodnosti z vašim družinskim članom, ki ima Alzheimerjevo demenco?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
3,86	3,52	-4,27	<0,0001

Ali menite, da je skrb za vašega družinskega člana z Alzheimerjevo demenco vplivala na vaše zdravje?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
2,66	2,44	-2,31	0,0219

Ali čutite, da ne boste več dolgo sposobni skrbeti za vašega družinskega člana z Alzheimerjevo demenco?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
2,91	2,65	-2,50	0,0133

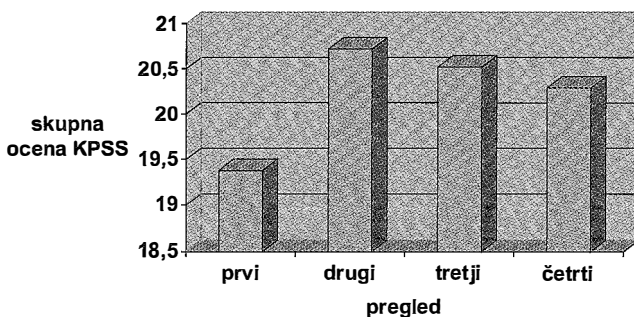
Se vam zdi, da ste izgubili nadzor nad svojim življenjem, odkar je vaš družinski član bolan?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
2,62	2,38	-2,36	0,0191

Na splošno: se počutite obremenjeni, ker skrbite za družinskega člana z Alzheimerjevo demenco?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
3,28	2,98	-3,42	0,0008

Slika 1. Ocena Kratklega preskusa spoznavnih sposobnosti (t test za parne vzorce)



RAZPRAVA

Čeprav so neželeni učinki zaviralcev AChE dokaj pogosti, pa so običajno prehodni in so redko razlog za zamenjavo zdravila. V naši študiji je 16 bolnikov začelo prejemati rivastigmin zaradi motečih neželenih učinkov zdravil, ki so jih predhodno prejemali. Podobno je bilo število bolnikov (17), ki so v izvajanju študije zaradi neželenih učinkov prenehali jemati rivastigmin.

Pogostejši vzrok za zamenjavo zaviralca AChE, kot je posledica neželenih učinkov, je nezadosten učinek zdravila. Zaradi nezadostnega učinka predhodnega zdravila je začelo prejemati rivastigmin 48 bolnikov. Nasprotno pa, po presoji specialista, rivastigmin ni dosegel pričakovanega učinka le pri 8 bolnikih. Ker pa je študijo v celoti zaključila le dobra polovica bolnikov, lahko domnevamo, da je bil verjetno med izpadlimi tudi del bolnikov, kjer učinek ni dosegel pričakovanj.

Ponovno pa se je pokazalo, da bolniki z Alzheimerjevo boleznijo običajno prejemajo nizke odmerke zaviralcev AChE. Ob prvem kontrolnem pregledu je bil odmerek (1,84 mg) precej manjši od pričakovanega (3 – 4,5 mg). Kasneje se je odmerek sicer povečeval (2,28 mg), vendar tudi po šestih mesecih še ni dosegel priporočenega. Šele ob zadnjem pregledu je odmerek presegel 3mg. Ob tem je bil razpon odmerkov od 1 do 7 mg. Odmerek 7 mg sicer presega največji priporočen odmerek, kar pa je ob visoki telesni teži lahko upravičeno, težje pa bi strokovno zagovarjali končni odmerek 1 mg. V kolikor je tako majhen odmerek posledica neželenih učinkov, bi bila bolj smiselna zamenjava zdravila, saj lahko le ob priporočenih terapevtskih odmerkih pričakujemo optimalen učinek. Vendar so podobne izkušnje tudi pri zdravljenju z drugimi zaviralci AChE, kjer so uporabljeni odmerki pogosto majhni, še zlasti pri bolnikih v začetnem stadiju bolezni (6). Ponovno velja opozoriti, da je učinek zaviralcev AChE odvisen od odmerka. Zato je smiselno težiti k največjim priporočenim odmerkom, v kolikor tega ne preprečijo neželeni učinki.

Na vseh štirih ocenjevanih področjih spoznavnih sposobnosti (orientacija, spomin, govor in presoja) je bila zdravnikova ocena ugodnejša po enem letu, kot ob začetku študije. Subjektivno oceno izboljšanja spoznavnih sposobnosti so potrdile tudi vrednosti KPSS. Po treh mesecih se je povprečna vrednost KPSS dvignila v primerjavi z začetno vrednostjo, nato pa je ob naslednjih pregledih pričakovano pričela upadati. Kljub temu je bila po enem letu še vedno za 1 točko višja kot ob začetni oceni. Podatki o spoznavnih sposobnostih, ki izhajajo iz dvojno slepih študij različnih zaviralcev AChE, običajno kažejo po enem letu vrednosti, primerljive z izhodiščnimi vrednostmi. Izboljšanje smo še po enem letu potrdili tudi pri dnevni dejavnosti, kjer je bila opazna največja razlika pri socialni vključenosti ter pri vedenjskih in psihičnih spremembah; tu je bila največja razlika v razpoloženju in ritmu spanja.

Na občutje obremenjenosti svojcev vpliva veliko dejavnikov. Med njimi so poznavanje bolezni in načinov ravnanja v kriznih situacijah; dostopnost različnih oblik pomoči na domu; prisotnost vedenjskih in psihičnih sprememb in stadij demence. Z napredovanjem demence se običajno obremenitve svojcev povečujejo do poznega stadija, ko bolniki sicer potrebujejo več neposredne pomoči pri dnevni dejavnosti in pri osebni

negi, po drugi strani pa so manj izražene najbolj obremenjujoče vedenjske spremembe, kot so tavanje, nasilno vedenje, blodnje in halucinacije.

Svojci so po enoletnem zdravljenju ocenili, da se počutijo manj obremenjeni ob skrbi za bolnika kot ob začetku zdravljenja. To lahko vsaj deloma pripišemo ugodnemu učinku zdravljenja. Ne smemo pa zanemariti tudi drugih dejavnikov. Svojcem bolnikov, ki so v obravnavi na Psihiatrični kliniki, že ob prvem pregledu ponudimo možnost posvetovalnice. Ob tem jih spodbujamo tudi k vključitvi v izobraževalni program Spominčice – Slovenskega združenja za pomoč pri demenci za svojce in v skupine za samopomoč ter jih seznanimo z delovanjem svetovalnega telefona. K občutju razbremenitve lahko prispeva že zgolj dejstvo, da imajo svojci možnost poiskati pomoč v kritičnih trenutkih, čeprav tega nekateri morda nikoli ne storijo.

ZAKLJUČEK

Demenca neizprosno prizadene bolnika, obremeni celotno družino in je problem sodobnih družb. Zato je pomembno, da lahko z dostopnimi možnostmi vplivamo tako na spoznavne sposobnosti, dnevne dejavnosti ter vedenjske in psihične spremembe, kot tudi na zmanjšanje obremenjenosti svojcev. V opravljeni raziskavi so bolniki zdravljeni z rivastigminom (Exelon) dosegli bistveno izboljšanje na omenjenih področjih (spoznavne sposobnosti, dnevne dejavnosti, psihični simptomi), prav tako pa se je zmanjšala tudi obremenjenost bolnikovih skrbnikov. Žal pa je ustrezne medikamentozne in nemedikamentozne obravnave deležen le manjši del bolnikov in njihovih svojcev. Zato bo tudi v prihodnje še potrebno spodbujati izobraževanje tako laikov kot tudi strokovnih delavcev ter širiti možnosti različnih oblik pomoči.

LITERATURA

1. Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001190.
2. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4): CD001747.
3. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD001191.
4. Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *IJCP* 2002; suppl 127: 64-72.
5. Farlow M. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2002; 14 (Suppl): 93-126.
6. Kogoj A, Denislič M, Ambro ič D, Hren R. The final dose of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease is in a naturalistic environment influenced by physicians' subjective evaluation of patients' status. *Eur J Neurol* 2005; 12(Suppl 2):190-1.