

32TÝDENNÍ OTEVŘENÉ SLEDOVÁNÍ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI MEMANTINU U NEMOCNÝCH S DEMENCÍ U ALZHEIMEROVY NEMOCI

A 32-WEEK OPEN-LABEL OBSERVATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF MEMANTINE
IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

JIŘÍ KONRÁD

Psychiatrická léčebna v Havlíčkově Brodě

SOUHRN

Memantin, nekompetitivní antagonist N-metyl D-aspartátových receptorů se střední afinitou, je v současné době jedinou látkou schválenou pro léčbu střední až těžké demence u Alzheimerovy nemoci (AN) v Evropě a ve Spojených státech. Práce uvádí výsledky otevřeného sledování léčby 20 mg memantinu u ambulantních pacientů s AN ve středně těžkém až těžkém stadiu. Cílem sledování bylo hodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti memantinu. Bylo zařazeno 807 nemocných, sledování dokončilo 647 nemocných (80%). Výsledky Mini Mental State Examination a testu denních aktivit podle Barthelové se v průběhu sledování statisticky významně zvyšovaly (zlepšení), výsledky modifikovaného neuropsychiatrického dotazníku NPI a škály celkového klinického dojmu statisticky významně klesaly (zlepšení). Nežádoucí účinky se vyskytovaly vzácně.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, demence, memantin, neuropsychiatrické příznaky, otevřené sledování

SUMMARY

Memantine, a moderate-affinity, uncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, is currently the only agent approved for moderate to severe Alzheimer's disease in Europe and in the United States. The paper demonstrates results of open-label observation with memantine 20mg in outpatients with moderately severe to severe dementia in Alzheimer's disease. The objective of the observation was to evaluate the long-term efficacy and safety of memantine. 807 patients at baseline and 647 (80%) at final visit were observed. The results of Mini-Mental State Examination and Barthel Activities of Daily Living scale rised significantly (improvement), the results of modified Neuropsychiatric Inventory and of Clinical Global Impression declined significantly (improvement) during the observation. Side effects occurred very rare.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, memantin, neuropsychiatric symptoms, open-label observation

Konrád J. 32týdenní otevřené sledování účinnosti a bezpečnosti memantinu u nemocných s demencí u Alzheimerovy nemoci. Psychiatrie 2008; 12(3): 130-133.

Úvod

Memantin je parciální a nekompetitivní, napětově závislý antagonist receptorů excitačních aminokyselin typu N-metyl D-aspartát (NMDA) se střední afinitou a s rychlou on-off kinetikou. Předpokládá se, že u nemocných s Alzheimerovou nemocí (AN) působí neuroprotektivně snižováním influxu kalcia do buněk (a tak brání apoptóze) a zlepšuje mechanismus dlouhodobé potenciace v procesu učení a paměti (Parsons et al., 1999). Dvojitě slepé randomizované klinické studie prokázaly, že memantin vede u nemocných se střední až těžkou demencí u AN [Mini Mental State Examination (MMSE) méně než 20 bodů] k významnému zlepšení oproti placebo jak v celkových klinických ukazatelích, tak ve specifických škálách pro testování kognitivních funkcí, denních

aktivit a behaviorálních příznaků a že je velmi dobře tolerován (Bullock et al., 2006; Reisberg et al., 2003; Winblad et al., 1999; 2007). Bylo prokázáno i synergické působení memantinu a inhibitorů cholinesteráz. Nemocní stabilizovaní na léčbě inhibitory cholinesteráz profitovali z přídatné („ad on“) terapie memantinem (Tariot et al., 2004; Cummings et al., 2006). Memantin byl posuzován rovněž v extenzích dvojitě slepých studií (Ott et al., 2007; Reisberg et al., 2006) i v otevřených naturalistických sledováních (Calabrese et al., 2007), která přinesla vedle potvrzení výsledků dvojitě slepých studií i informace o dlouhodobé účinnosti a vysoké bezpečnosti preparátu v klinické praxi. V České republice již proběhlo otevřené 18týdenní sledování pacientů s demencí u Alzheimerovy nemoci léčených memantinem (Jiráček, Souček, 2006). Prezentovaná práce navazuje na toto sdělení a předkládá výsledky

Tabulka 1: *Přidružená medikace.*

Kontrola	Baseline		1. kontrola 4 týdny		2. kontrola 8 týdnů		3. kontrola 16 týdnů		4. kontrola 32 týdnů	
	N = 807	% z N	N = 802	% z N	N = 783	% z N	N = 758	% z N	N = 641	% z N
Inhibitory cholinesteráz (donepezil ve 48 %, galantamin ve 27 % a rivastigmin ve 25 % z celkového počtu ICHE)	149	18,4	131	16,3	105	13,4	101	13,3	83	12,9
Nootropní léky (piracetam a preparáty ginkgo biloba)	143	17,7	123	15,0	96	12,3	79	10,4	45	7,0
Tlumivé léky a antipsychotika (tiaprid v 56 % a dále risperidon, melperon a quetiapin. Ojedinelé olanzapin, haloperidol, amisulpirid a ziprasidon)	226	28,0	222	27,7	191	24,4	182	24,0	140	21,8
Antidepresiva (citalopram, escitalopram a sertralin)	105	13,0	110	13,7	98	12,5	90	11,8	74	11,5

sledování většího počtu pacientů po delší dobu a přináší navíc hodnocení frekvence výskytu neuropsychiatrických příznaků a celkového klinického dojmu.

Materiál a metodika

Do klinického sledování byli v letech 2004 až 2006 zařazeni pacienti psychiatrických a neurologických ambulancí v České republice trpící středně těžkou až těžkou formou demence u AN (MMSE 17–6). Celkem bylo ve dvou fázích zařazeno 807 nemocných (1. fáze od r. 2004, 324 nemocných, 2. fáze od r. 2005, 483 nemocných) v období 32 týdnů od baseline po 4. kontrolu.

Diagnóza AN byla stavěna na anamnéze, klinickém obrazu a na orientačním neurologickém vyšetření. Doporučeno bylo zobrazovací vyšetření mozku metodou CT nebo MRI, eventuálně klinické neurologické vyšetření či EEG k vyloučení jiné nitrolební patologie.

Memantin byl titrován po týdnu od 5 mg do dávky 20 mg na den ve dvou dávkách 10 mg ráno a 10 mg večer od 4. týdne sledování. Bylo sledováno podávání dalších psychofarmak podle jednotlivých skupin.

Kognice byla hodnocena testem MMSE, zvládnání základních aktivit denního života bylo hodnoceno testem Activities of Daily Living (ADL) dle Barthelové, frekvence a závažnost neuropsychiatrických příznaků u demence byly hodnoceny pomocí zjednodušeného testu Neuropsychiatric Inventory (NPI). Zdrojem informací byl pečující o pacienta. Lékař hodnotil celkový klinický dojem (CGI). Snášenlivost byla hodnocena pomocí sledování nežádoucích účinků (NÚ) a důvodů předčasného ukončení sledování. Hodnocení škálami, záznamy přidružené medikace a NÚ byly provedeny na baseline a při kontrolách 2, 3 a 4 po 8, 16 a 32 týdnech. Při 1. kontrole po 4 týdnech po dokončení titrace memantinu byly sledovány pouze nežádoucí účinky a přidružená medikace.

Výsledky byly zpracovány pomocí párového T-testu a analýzy rozptylu pro zjištění celkové změny. U výsledků testů jsou uváděny p-hodnoty dosažené hladiny statistické významnosti. Pro posuzování statistické významnosti byla použita standardní testovací hladina $\alpha = 0,05$. Pro jednotlivé statistické metody byla použita jen data (N*) splňující podmínky vstupu do dané analýzy. Chybějící data nebyla uměle nahrazována.

Výsledky

Popis sledované populace: Průměrný věk u sledovaných případů byl 76,5 roku. Nejstaršímu pacientovi bylo 97 let. Ve vzorku sledovaných případů bylo 495 žen (61,3%) a 300 mužů (37,2%). Ve 12 případech (1,5%) nebylo pohlaví pacienta uvedeno.

Přidružená medikace: Zařazení nemocní užívali před vstupem do studie i v jejím průběhu další psychotropní léky (tabulka 1). Významné je, že relativní počty pacientů užívajících další psychofarmaka v průběhu sledování klesaly. Téměř o třetinu se v průběhu sledování snížil počet nemocných užívajících inhibitory cholinesteráz. Nejvýznamnější pokles byl ve skupině nootropik; ze 17,7% na baseline na 7,0% na konci sledování v dané skupině nemocných.

Množství ordinovaných tlumivých léků (tiaprid) a antipsychotik kleslo postupně o jednu čtvrtinu. Přes 50% této medikace tvořil při všech kontrolách tiaprid. Z antipsychotik byly nejčastěji podávány risperidon, melperon a quetiapin. Množství ordinovaných antidepresiv (téměř výhradně SSRI – citalopram, escitalopram a sertralin) se v průběhu sledování příliš neměnilo, užívalo je kolem 12% (od 13,7% do 11,5%) nemocných (tabulka 1).

Mini Mental State Examination (MMSE): Průměrné dosažené skóre v MMSE v průběhu léčby stoupalo, mezi třetí a čtvrtou kontrolou bylo již stabilní, neměnné. Statisticky významný rozdíl byl mezi sledovanými obdobími baseline – 2. kontrola a 2. kontrola – 3. kontrola (tabulka 2).

Tabulka 2: *Průměrné hodnoty testu MMSE a jejich změna.*

Sledované období	Průměr MMSE	N	Statistická významnost změny (N* – data splňující podmínky vstupu do analýzy)
Baseline	13,7	801	
2. kontrola po 8 týdnech	14,8	784	$p < 0,001$ ((N*784)
3. kontrola po 16 týdnech	15,5	761	$p < 0,001$ (N*757)
4. kontrola po 32 týdnech	15,5	647	$p = 0,425$ (N*624) nesignifikanční

Poznámka: stupnice MMSE: 0–30 bodů

Tabulka 3: Průměrné hodnoty testu ADL dle Barthelové a jejich změna.

Sledované období	Průměr ADL	N	Statistická významnost změny (N* – data splňující podmínky vstupu do analýzy)
Baseline	70,0	798	
2. kontrola	73,7	777	p < 0,001 (N*776)
3. kontrola	75,3	755	p < 0,001 (N*752)
4. kontrola	75,0	641	p = 0,505 (N*620) nesignifikantní

Poznámka: stupnice ADL je 0–100 bodů

Tabulka 4: Průměrné hodnoty modifikovaného testu NPI a jejich změna.

Sledované období	Průměr NPI	N	Statistická významnost změny (N* – data splňující podmínky vstupu do analýzy)
Baseline	27,3	752	
2. kontrola	20,3	720	p < 0,001 (N*717)
3. kontrola	16,5	681	p < 0,001 (N*677)
4. kontrola	16,5	583	p = 0,475 (N*553) nesignifikantní

Poznámka: stupnice NPI je 0–144 bodů

Test aktivit denního života podle Barthelové (ADL): Průměr dosaženého skóre v dotazníku ADL v průběhu léčby stoupal. Progrese tohoto růstu postupně klesala. Mezi baseline a druhou a mezi druhou a třetí kontrolou došlo ke statisticky významnému růstu dosaženého skóre v testu

Tabulka 5: Průměrné hodnoty škály CGI a jejich změn.

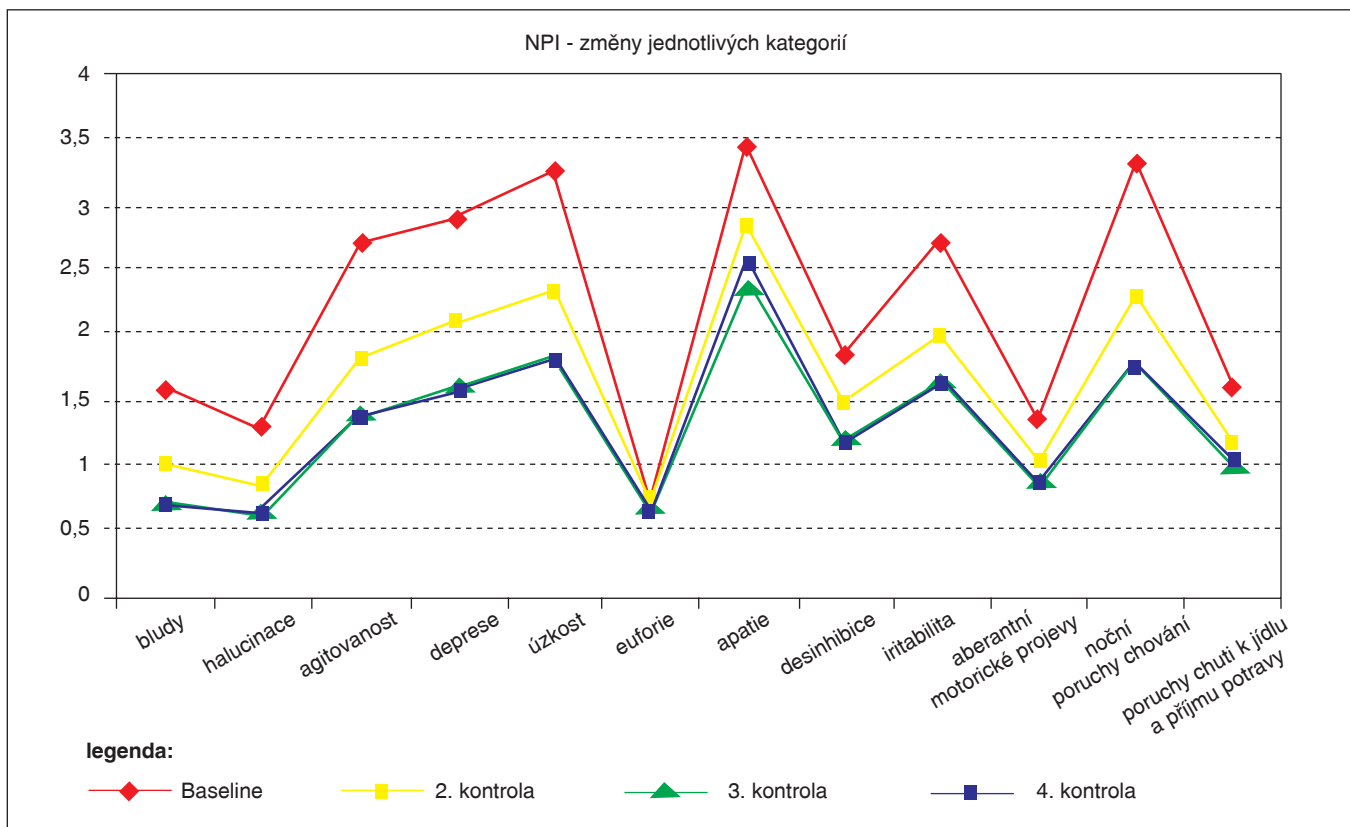
Sledované období	Průměr CGI	N	Statistická významnost změny (N* – data splňující podmínky vstupu do analýzy)
Baseline	4,8	797	
2. kontrola	4,3	784	p < 0,001 (N*777)
3. kontrola	4,0	759	p < 0,001 (N*754)
4. kontrola	3,9	647	p = 0,05 (N*621) nesignifikantní

Poznámka: stupnice CGI je 1–7 bodů (1 – normální, nejeví se být nemocen, 2 – hraniční příznaky nemoci, 3 – mírné příznaky nemoci, 4 – středně silně nemocen, 5 – výrazně nemocen, 6 – silně příznaky nemoci, 7 – extrémně příznaky nemoci)

ADL. Průměrný skóre tohoto testu byl při 3. a 4. kontrole již prakticky stejný.

Neuropsychiatric Inventory – NPI: Průměr výsledků dotazníku NPI v průběhu léčby klesal, progrese tohoto poklesu se v průběhu kontrol postupně zmenšovala, mezi 3. a 4. kontrolou se zastavila (tabulka 4). Ke statisticky významnému poklesu došlo v celkovém skóre i ve všech jednotlivých položkách mezi baseline a 2. kontrolou a mezi 2. a 3. kontrolou s výjimkou položky „euforie“. Největší zlepšení bylo pozorováno u položek bludy, agitovanost, deprese, úzkost, iritabilita a noční poruchy chování. Mezi týdny 16 a 32 již prakticky nedocházelo k žádné změně, stabilizace je vidět na praktickém splnutí křivek 3. a 4. kontroly (graf 1).

Clinical Global Impression – CGI (celkový klinický dojem): Průměr výsledků skóre CGI v průběhu léčby klesal. Analýza rozptylu potvrzuje celkovou změnu mezi baseline a 2. kontrolou a mezi 2. a 3. kontrolou (tabulka 5).



Graf 1: Grafické znázornění jednotlivých položek NPI.

Předčasná ukončení sledování a nežádoucí účinky: Sledování dokončilo 647 subjektů (80,1%), nedokončilo 160 subjektů (19,1%). Celkem bylo hlášeno 73 nežádoucích účinků včetně důvodů předčasného ukončení sledování (44 pacientů, tj. 5,5%). V 7 případech bylo důvodem předčasného ukončení sledování úmrtí pacienta, 1× pro náhlou příhodu břišní, 1× po cévní mozkové příhodě, 5× příčina úmrtí neuvedená. Ani jednou nebylo podezření na souvislost úmrtí s podávanou látkou. Častými příčinami přerušení sledování byly 17× výrazné zhoršení a progresse demence, 7× vysazení medikace nebo non-compliance, 2× cévní mozková příhoda. Častěji než 1× byly uváděny následující nežádoucí účinky – únava (7×) a útlum (7×), závratě (6×), nauzea (5×), ospalost (2×), bolesti hlavy (2×).

Diskuze

Toto otevřené sledování potvrdilo účinnosti a bezpečnost memantinu v indikaci léčby středně těžké až těžké demence u AN. Přesto, že se jednalo o otevřené naturalistické sledování, je konečný počet subjektů při kontrole v 32. týdnu poměrně vysoký (80%) a počet chybějících dat nevybočuje z výsledků podobných sledování.

V kognitivních škálách a škálách hodnotících denní aktivity dochází ve dvojité slepých studiích s memantinem ke stabilizaci stavu a ke zpomalení zhoršování oproti nemocným na placebo (Bullock et al., 2006; Reisberg et al., 2003). V průběhu otevřeného sledování došlo dokonce k mírnému zlepšení v průměrných skórech MMSE (o 1,8 bodu) i v hodnocení denních aktivit a v celkovém klinickém dojmu podobně jako v předchozím otevřeném sledování (Jiráček, Souček, 2006). Přínosem tohoto sledování je i vyhodnocení neuropsychiatrických příznaků pomocí modifikované škály NPI, kde došlo k významnému poklesu skóru téměř ve všech položkách. Tento léčebný efekt je velmi významný pro oddálení institucionalizace nemocných. Ve všech použitých škálách došlo ke zlepšení mezi jednotlivými kontrolami od baseline po kontrolu 3 po 16 týdnů. Velmi důležitým výsledkem sledování je zjištění stabilizace stavu i po dalších 16 týdnech ve všech sledovaných parametrech.

Celkově nízký počet hlášených nežádoucích účinků je částečně důsledkem metodiky sběru dat, ale i velmi dobré tolerance léku. Lékaři pravděpodobně nehlásili přítomnost mnoha běžných somatických příznaků u demenčních, ale registrovali pouze významnější nové změny zdravotního stavu. Počet předčasných ukončení nevybočuje z podobných již provedených sledování.

Závěry

Sledování potvrdilo účinnost a vysokou bezpečnost dlouhodobého podávání memantinu. Výsledky potvrzují účinnost léčby memantinem ve všech základních parametrech demence u Alzheimerovy nemoci – v oblasti kognice, denních aktivit, celkového dojmu i neuropsychiatrických příznaků. Výrazné zlepšení v NPI u položek bludy, agitovanost, deprese, úzkost, iritabilita a noční poruchy chování potvrzuje pozorování z dvojité slepých studií (Cummings, 2006; Gauthier et al., 2005; 2007), usnadňuje práci pečovateli a snižuje riziko nutnosti institucionalizace.

Zvlášť cenné je potvrzení dlouhodobé stability zlepšení i bezpečnosti léčby memantinem po 32 týdnech od zahájení sledování.

Výsledky tohoto otevřeného sledování přinášejí další doklad o klinicky významném a dlouhodobém přínosu memantinu pro nemocné se středně těžkou až těžkou AN. Tyto účinky mohou užitečně ovlivnit kvalitu života pacientů i pečovateli.

MUDr. Jiří Konrád

Husova 2147

580 01 Havlíčkův Brod

E-mail: jkonrad@itv.hbnet.cz, jkonrad@plhb.cz

Tel.: 603 335 745

Do redakce došlo: 27. 2. 2008

K publikaci přijato: 13. 4. 2008

LITERATURA

Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006 Jan-Mar; 20(1):23-9.

Calabrese P, Essner U, Forstl H. Memantine (Ebixa) in clinical practice – results of an observational study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24(2):111-7.

Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology.* 2006 Jul 11; 67(1):57-63.

Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 May; 20(5):459-64.

Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Dec 3.

Jiráček R, Souček R. Hodnocení účinku memantinu u pacientů trpících demencí. Otevřené klinické sledování. *Psychiatrie* 2006; 10 (2):74-80.

Ott BR, Blake LM, Kagan E, Resnick M. Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine

in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2007 Mar; 254(3):351-8.

Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999;38:735-767.

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3; 348(14):1333-41.

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmidt F, Ferris S, Möbius HJ. A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2006; 63:49-54.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3):317-24.

Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:20-27.

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(2):135-46.