

Prowadzenie pacjenta z rozpoznaniem otępienia



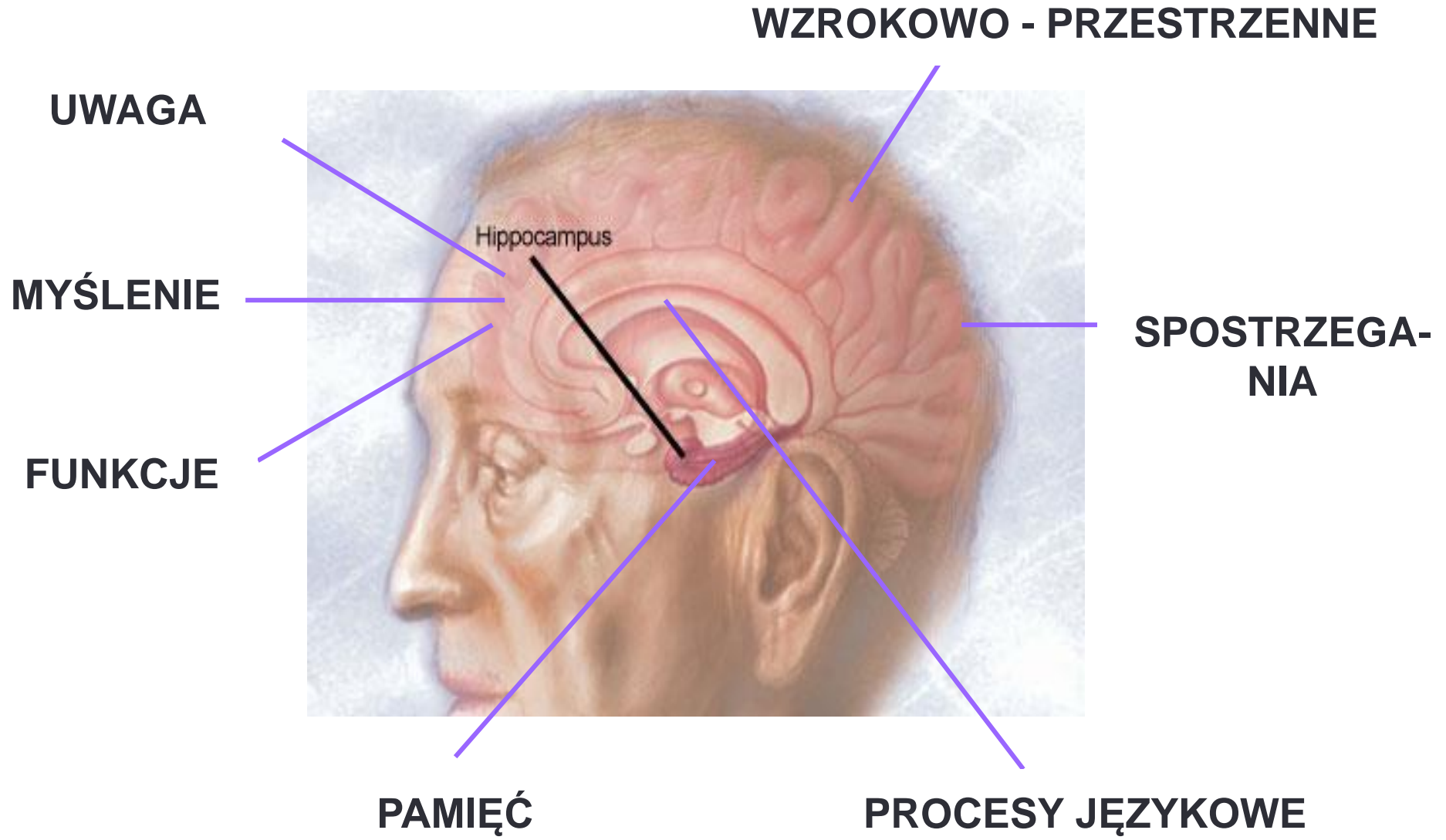
Tomasz Gabryelewicz

Instytut Medycyny Doświadczalnej i
Klinicznej im. M. Mosakowskiego, PAN

Definicje otępienia

- ▶ ICD-10 - WHO, 2007 - **Otępienie jest zespołem** spowodowanym chorobą mózgu, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są takie wyższe funkcje korowe (**funkcje poznawcze**), jak pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, język i ocena.
- ▶ Definicja Jan Jaroszyński - **Otępienie** – obniżenie sprawności intelektu w związku z organiczną (nieodwracalną) chorobą mózgu.

Funkcje poznawcze



Hippocampus



Częstość występowania różnych typów otępienia

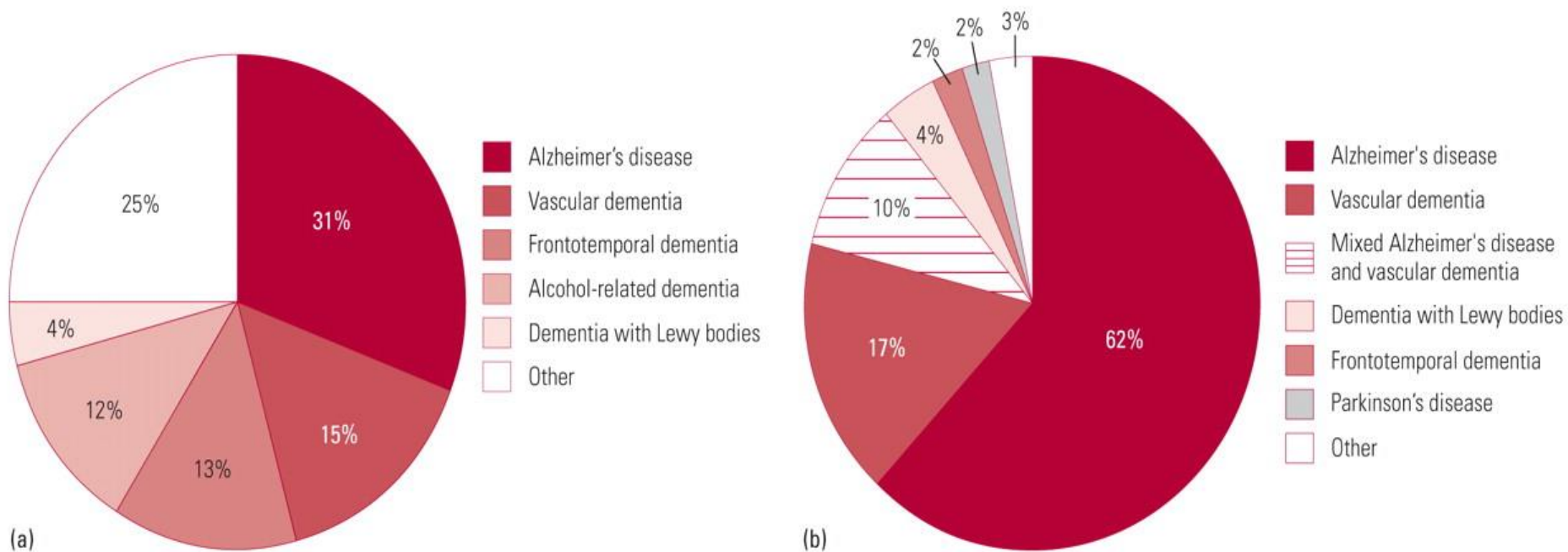


FIG 2 (a) Distribution of diagnoses in young-onset dementia (data from Sampson et al 2004); (b) distribution of diagnoses of dementia occurring in later life (redrawn from Knapp & Prince 2007, with kind permission of the Alzheimer's Society).

YOD - charakterystyka

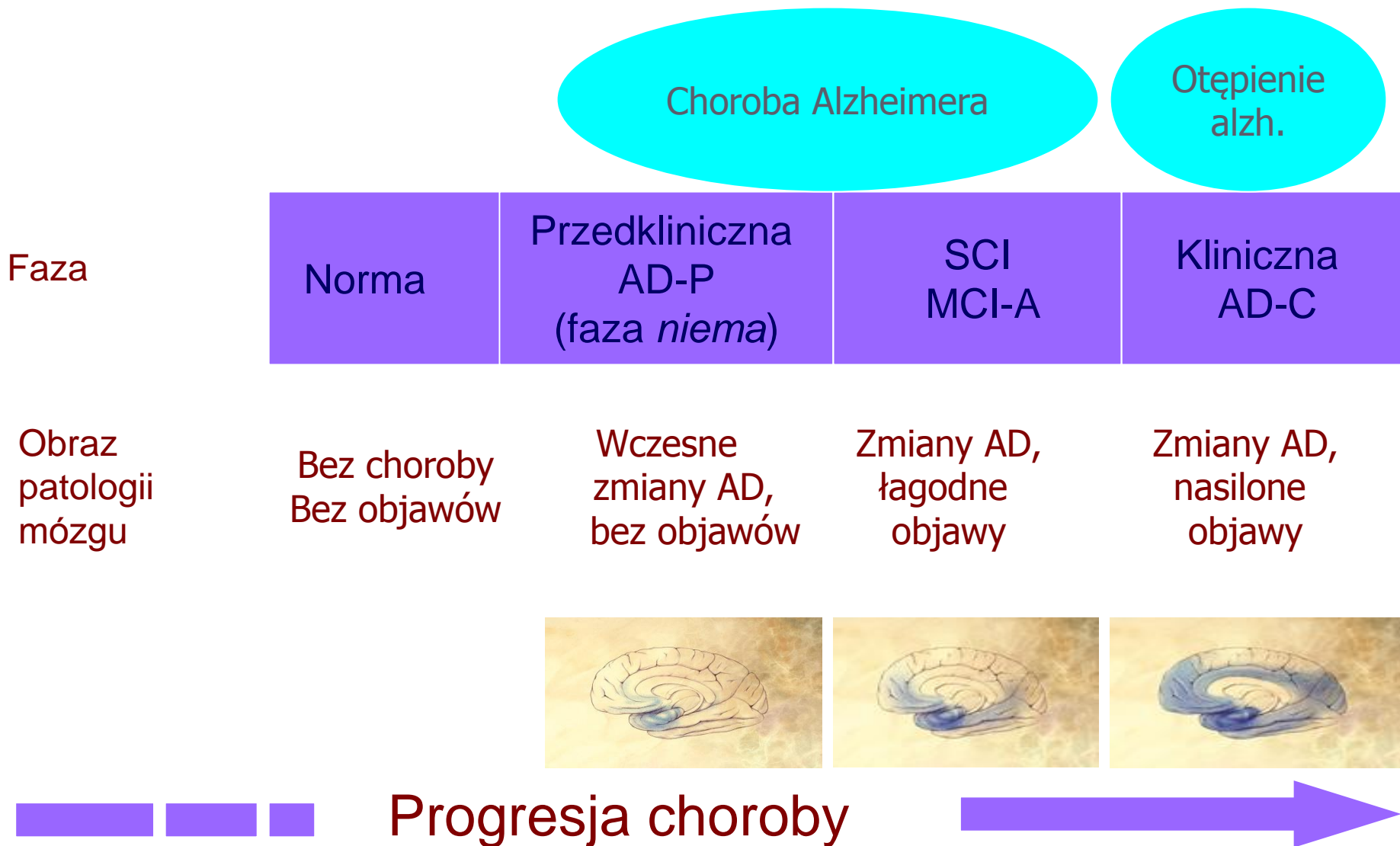
- ▶ Częstsze występowania rzadkich typów otępienia
- ▶ Istotne znaczenie czynników dziedzicznych
- ▶ 2-5% AD o wczesnym początku wywołują mutacje genetyczne występujące rodzinnie
- ▶ 10-20% bvFTD o wczesnym początku wywołują mutacje genetyczne występujące rodzinnie

YOD - charakterystyka

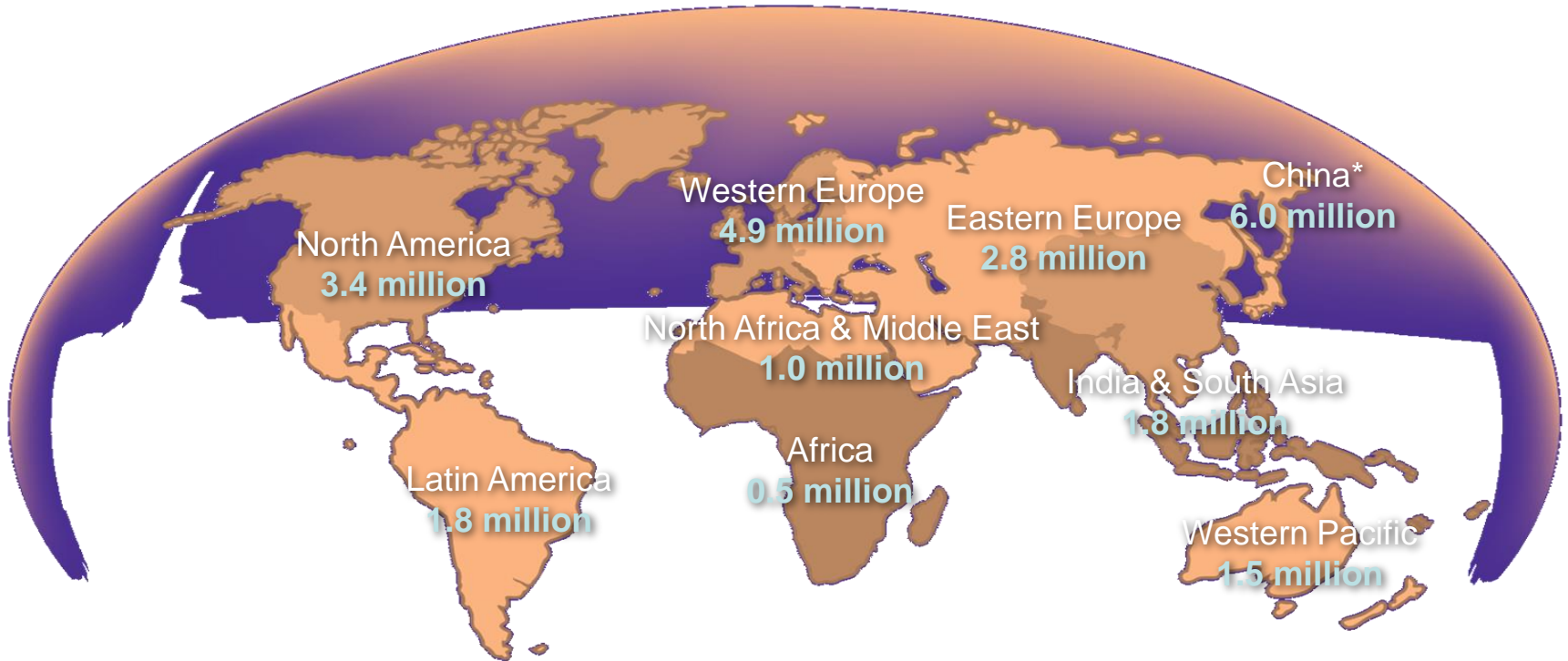
- ▶ Często trudności z ustaleniem właściwego rozpoznania
- ▶ Bogata symptomatologia psychopatologiczna może powodować błędne klasyfikowanie zaburzeń do typowo psychiatrycznych
- ▶ Często wiele czasu zajmuje na potwierdzenie odpowiedniej diagnozy



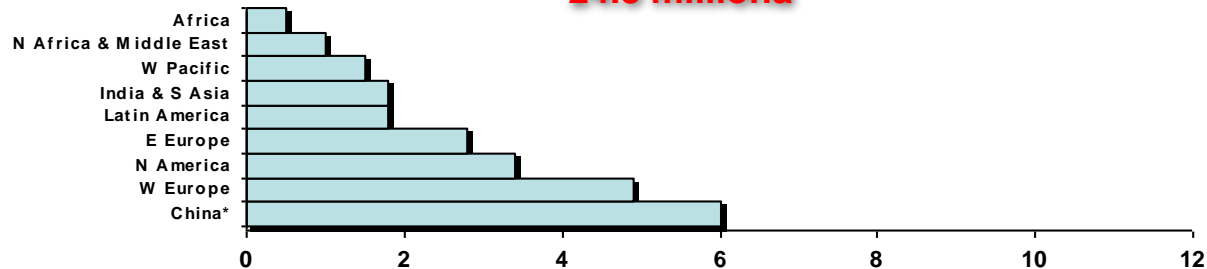
Choroba Alzheimera (AD) - przebieg



Epidemiologia choroby Alzheimera

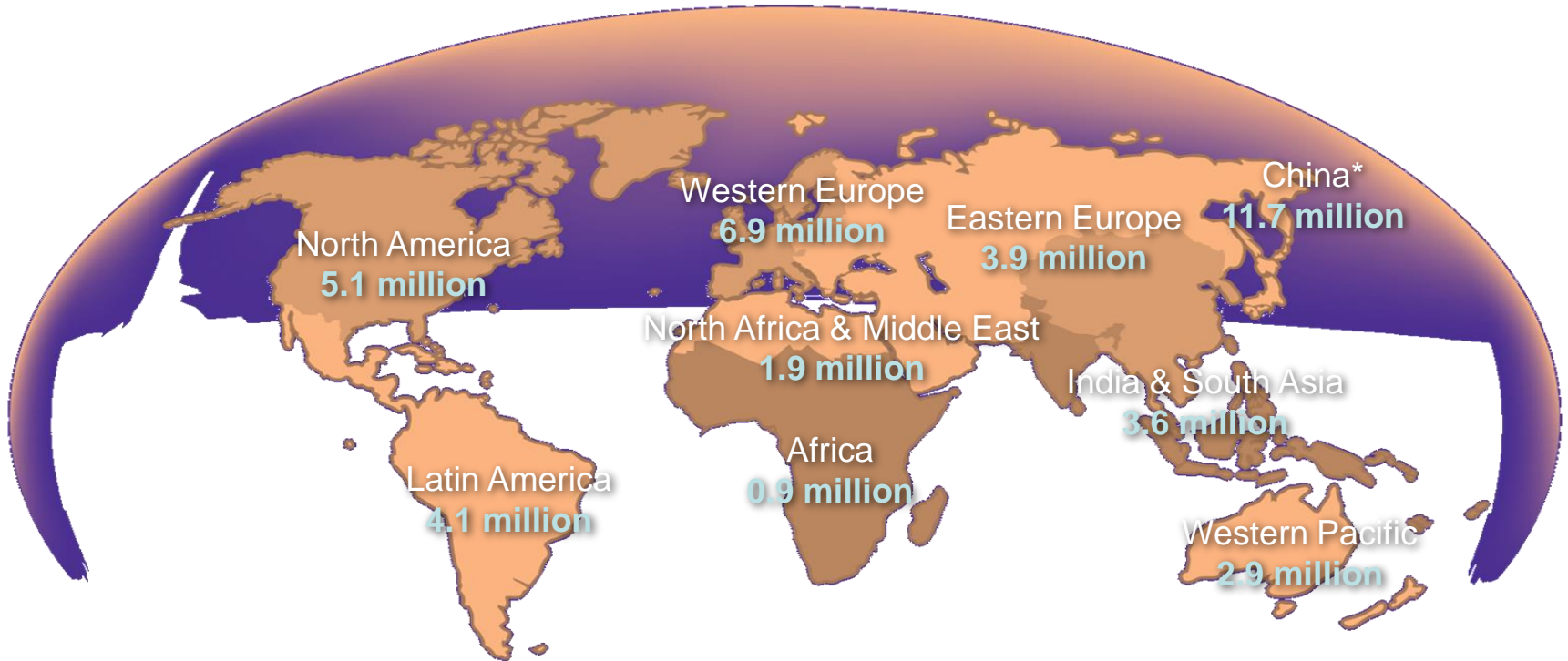


2001 Razem we wszystkich regionach świata - WHO
24.3 miliona

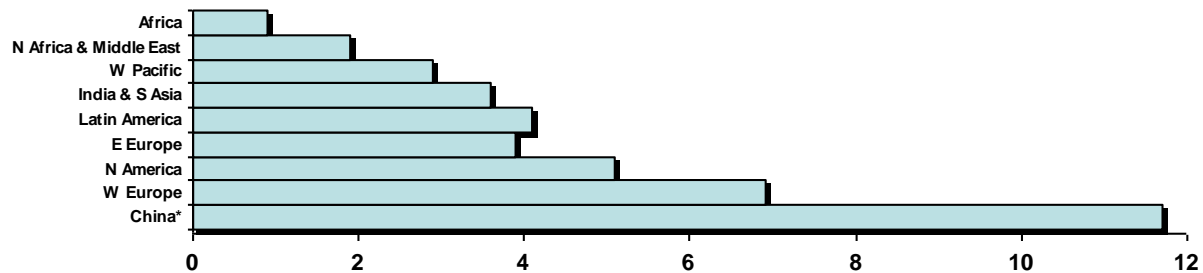


* From Ferri et al, *Lancet* 2005;366:2112-2117.

Epidemiologia choroby Alzheimera

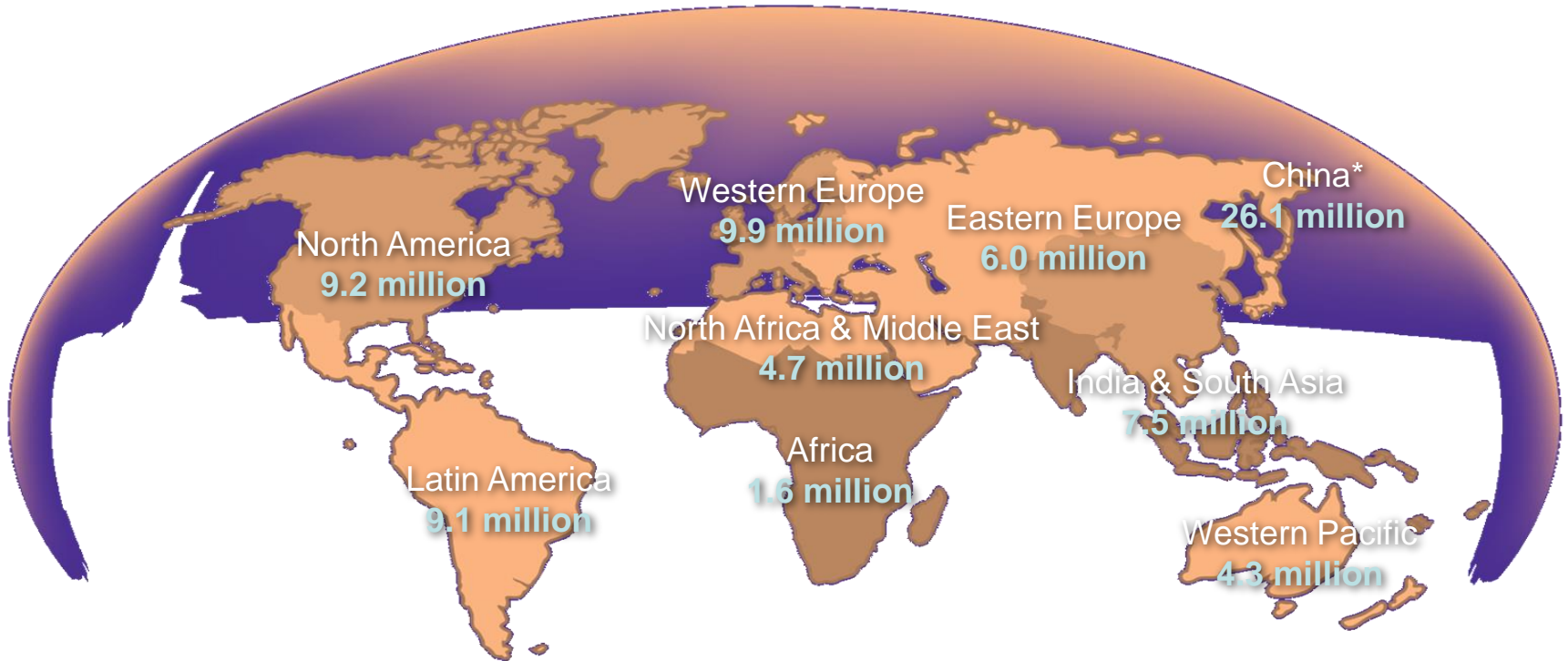


2020 Przewidywana liczba – WHO 42.3 miliona

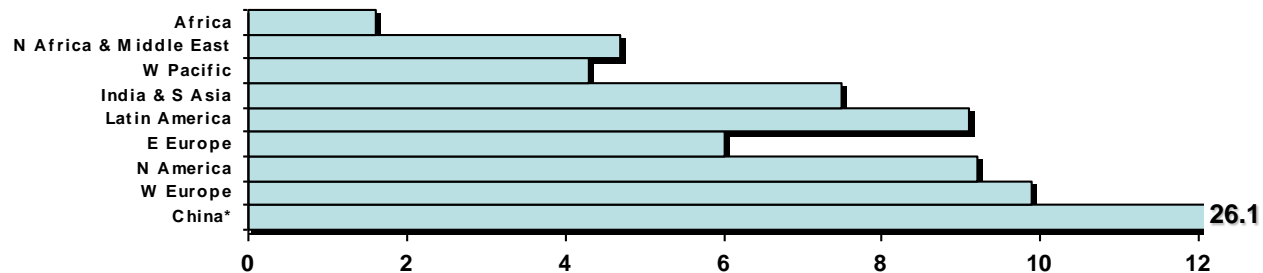


* From Ferri et al, *Lancet* 2005;366:2112–2117.

Epidemiologia choroby Alzheimera



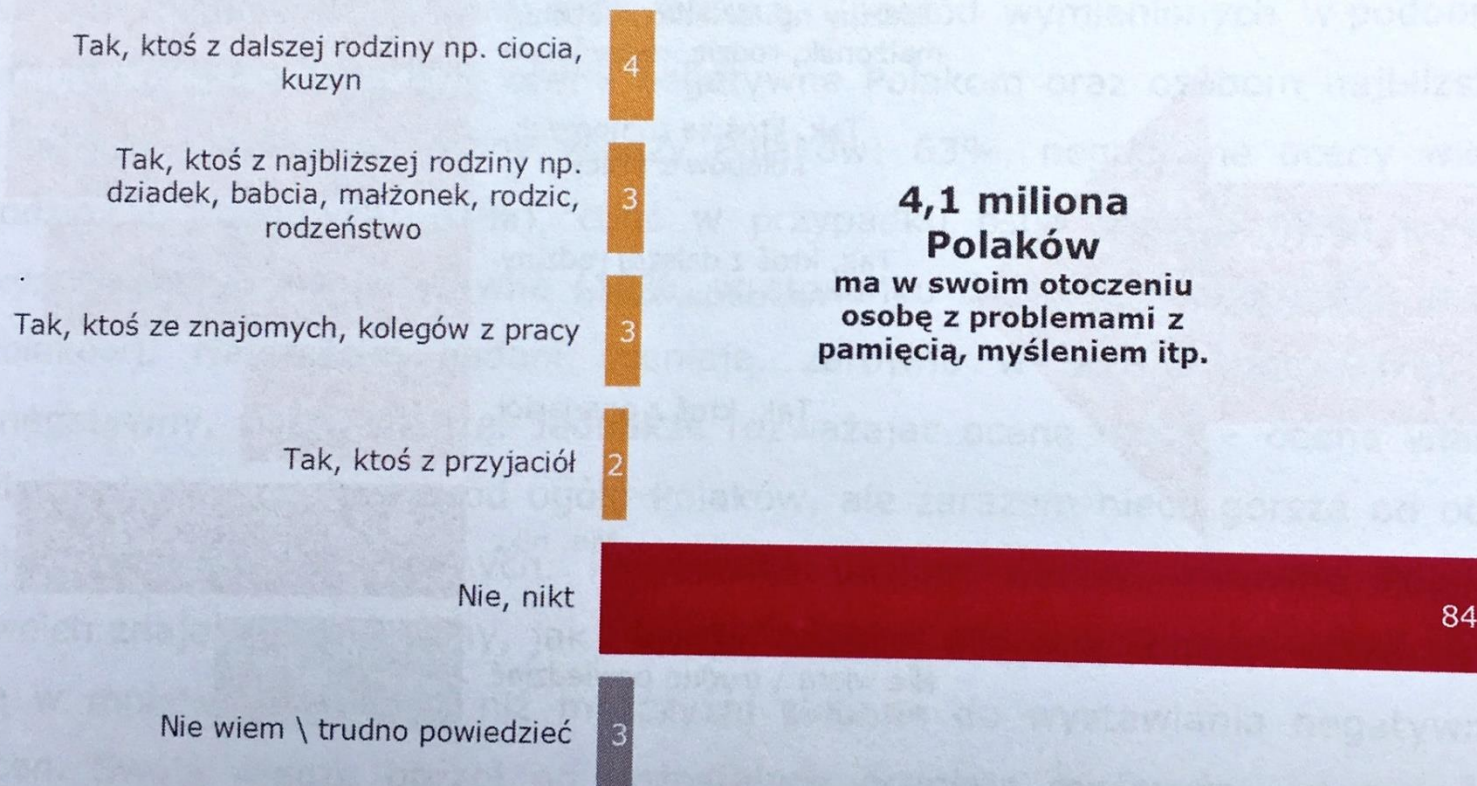
2040 Przewidywana liczba – WHO 81.1 miliona



* From Ferri et al, *Lancet* 2005;366:2112–2117.


Raport NIK (2017)

Wykres 1 Czy ktoś w Pana(i) otoczeniu ma postępujące problemy z pamięcią, myśleniem, orientacją, rozumieniem, liczeniem, zdolnością uczenia się, komunikacją i oceną sytuacji na skutek uszkodzeń w mózgu czyli cierpi na tzw. demencję/otępienie? Dane w [%].





Rysunek 1 Podsumowanie wybranych wyników badania


 **67%** Polaków uważa, że choroba Alzheimera to poważny **problem społeczny**. N=1066


 Tylko **3%** Polaków w wieku 60 i więcej miało badaną pamięć przez lekarza rodzinnego z jego własnej inicjatywy, a **84%** uważa, że powinno to być rutynowe działanie. N=285

Doświadczenie chorych na Alzheimera i ich opiekunów

 **94%** przyznaje, że proces diagnozy był rozciągnięty w czasie, a w opinii **52%** trwał długo.

 **68%** uważa, że dostęp do lekarzy specjalistów jest trudny.

 **Ogólna ocena jakości publicznych usług medycznych na etapie leczenia**

Dobra **52%**  Zła **31%**



Jakie są doświadczenia związane z różnymi formami wsparcia i opieki?

		korzystanie	dostęp jest trudny	jakość jest dobra
Leczenie szpitalne	58	51	69	
Pielęgniarki środowiskowe	48	44	82	
Prywatna(y) opiekun(ka) / pomoc do opieki	29	43	73	
Leczenie w zakładzie opiekuńczo-leczniczym	24	69	75	
Ośrodek dziennego pobytu / ŚDS	22	66	76	
Grupy wsparcia dla rodzin/opiekunów chorych	22	48	80	
Prywatny dom opieki	21	51	74	
Grupy wsparcia dla chorych	18	43	65	
Dom pomocy społecznej	18	72	69	
Ośrodki opieki całodobowej dla chorych	16	71	58	
Pomoc wolontariuszy	15	52	70	



Od czasu zdiagnozowania choroby Alzheimera sytuacja materialna **56%** chorych pogorszyła się.

Chory w domu



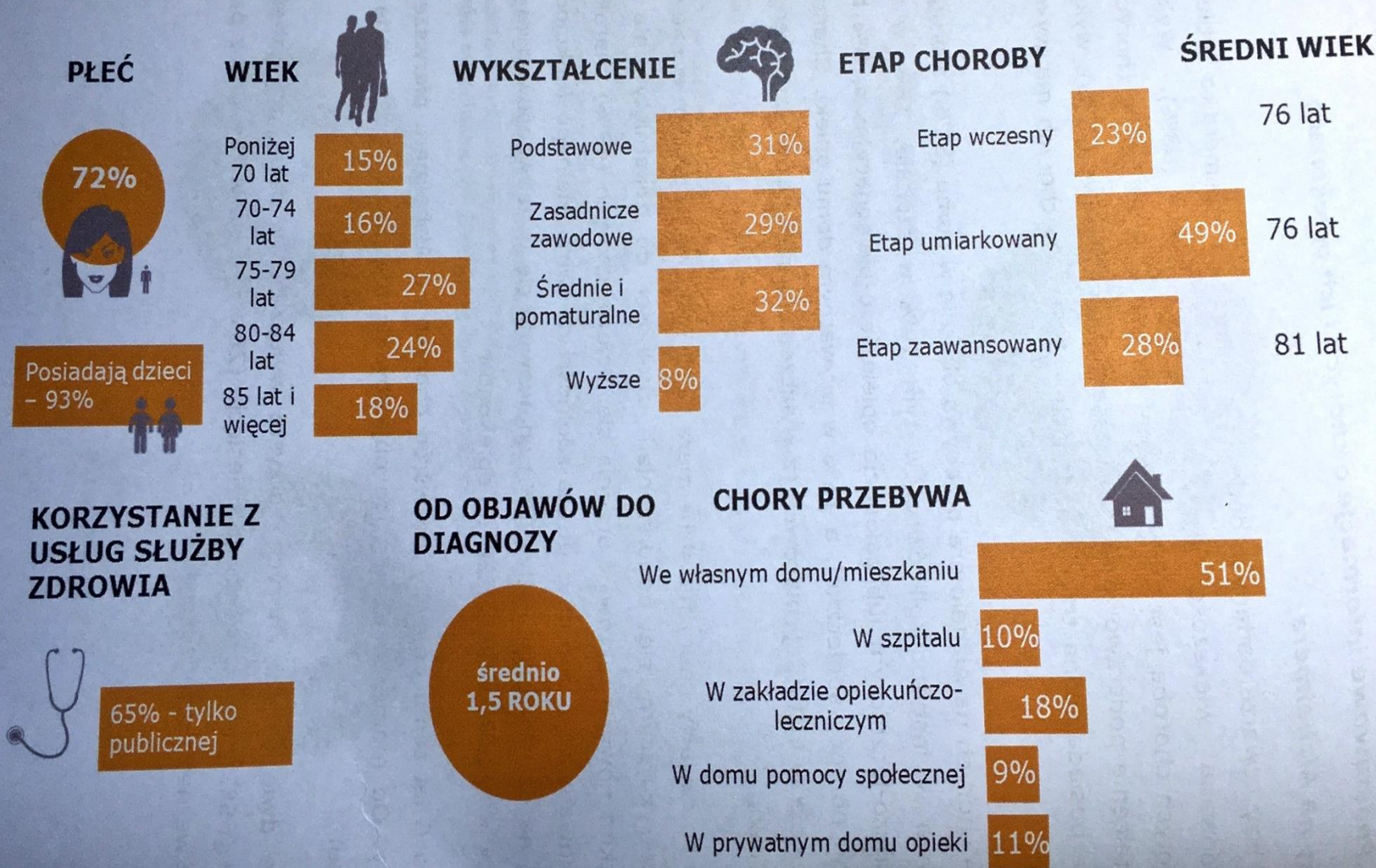
Średnie koszty
690 PLN

Chory w ośrodku



Średnie koszty
1623 PLN

Rysunek 3 Charakterystyka chorych na Alzheimera



Czy potrafimy leczyć chorobę
Alzheimera?

Brak leczenia przyczynowego.

Czynniki ryzyka otępienia w AD

Genetyczne
cz.ryzyka

Nawyki życiowe (np. palenie)
Nadciśnienie i inne
naczyniowe czynniki ryzyka
Narażenia zawodowe

Nawyki życiowe
(np. palenie)
Naczyniowe cz. ryzyka
Choroby naczyniowe
Cukrzyca, otyłość
Depresja
Uraz głowy
HTZ (?)

Czynniki związane ze
statusem społeczno-
ekonomicznym

0 20 40 60 80 wiek

Wysokie
wkształcenie

Leki przeciw-
nadciśnieniowe

Aktywność społeczna
Aktywność umysłowa
Aktywność fizyczna

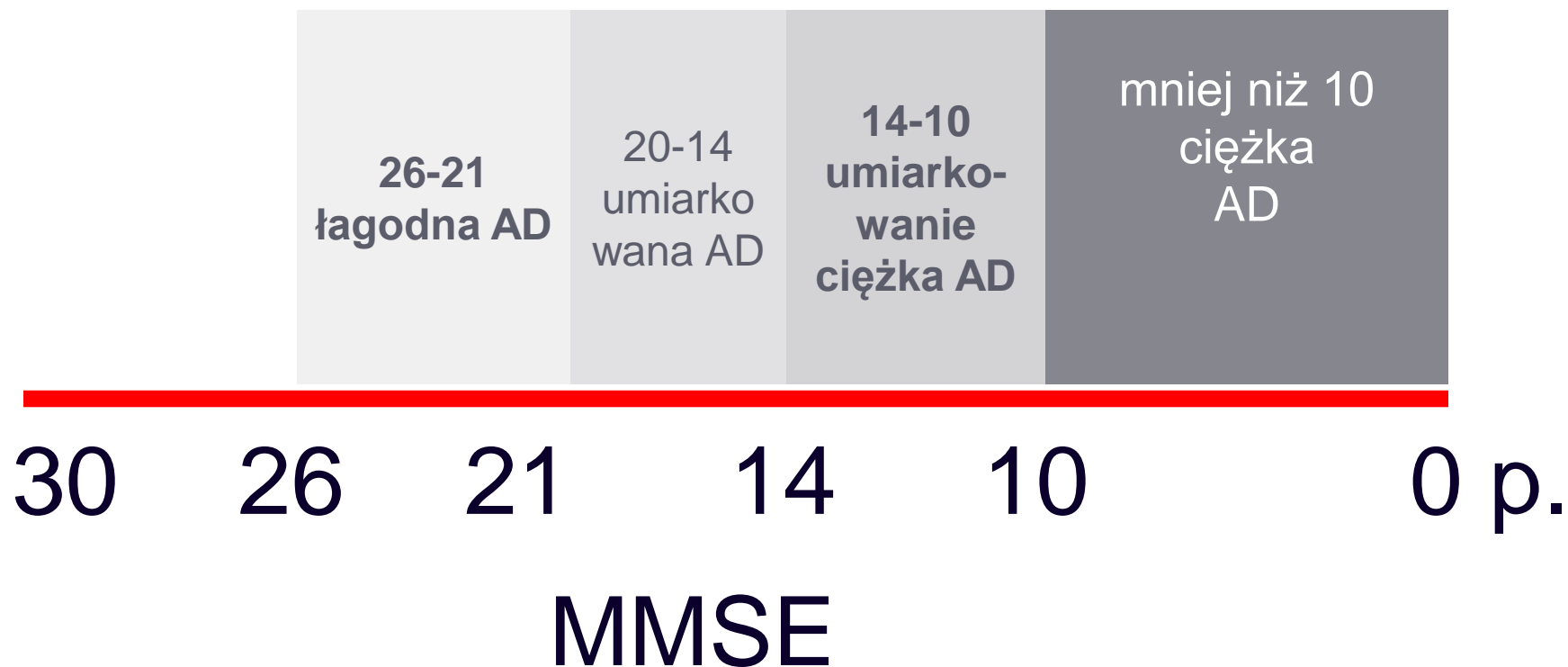
Czynniki protekcyjne

Dieta śródziemnomorska
Umiarkowane spożycie alkoholu
Leki p.nad., Statyny, NSAID, HTZ (?)

Spektrum działania IChEs i memantyny w terapii otępienia alzheimerowskiego

- ▶ A - Activities of Daily Living
- ▶ B – Behaviour
- ▶ C - Cognition

Stopnie zaawansowania AD (NICE)



KRÓTKA SKALA AKTYWNOŚCI POZNAWCZEJ

Mini-Mental State Examination

Imię i Nazwisko..... wiek.....
 Wykształcenie..... pracuje/emeryt lewo-, praworęczność

Orientacja

Rok Pora roku Miesiąc Data Dzień
 (1 punkt za każdą dobrą odpowiedź) [5]

Kraj Województwo Miasto Szpital Piętro
 (1 punkt za każdą dobrą odpowiedź) [5]

Zapamiętywanie

Powtórzyć 3 następujące słowa

jabłko telefon rzeka
 (1 punkt za każde słowo) [3]

Uwaga, Liczenie

Odejmować od 100 po 7 tzn:

93 86 79 72 65
 (1 punkt za każdą dobrą odpowiedź) [5]

Przypominanie

Przypomnieć 3 zapamiętane wcześniej słowa

jabłko telefon rzeka
 (1 punkt za każde słowo) [3]

RAZEM:

(maksimum 21 punktów)

Test Językowy

Nazwać pokazany przedmiot: długopis, zegarek
 (1 punkt za każdy przedmiot) [2]

Powtórzyć dokładnie zdanie: „ani tak, ani nie, ani ale” [1]

Wykonać zadanie po usłyszeniu całego polecenia:
 proszę wziąć papier do lewej ręki, złożyć go na połowę i położyć na podłodze
 [3]

(każdy człon polecenia 1 punkt)
Przeczytać polecenie i wykonać je: „proszę zamknąć oczy” [1]
 (1 punkt tylko wtedy, jeśli zaraz zamknie oczy)

Napisać dowolne zdanie (na odwrocie formularza) [1]
 (wymagany podmiot i orzeczenie, nie zwraca się uwagi na błędy ortograficzne)

Proszę skopiować obrazek (na odwrocie formularza): [1]
 (1 punkt jeśli każda figura ma 5 kątów i jeśli figury przecinają się)

RAZEM:

(maksimum 9 punktów)

SUMA:

(maksimum 30 punktów)

Osoba badana otrzymuje czystą kartkę papieru formatu A5 i dobrze zatemperowany ołówek.

Instrukcja:

1/ narysuj koło,

2/ zrób z tego koła zegar

Jeśli osoba badana nie podejmuje zadania, bądź ma wątpliwości prosimy: „napisz oznaczenia godzin”,

3/ narysuj wskazówki tak, by wskazywały dziesięć minut po godzinie jedenastej.

Kryteria oceny rysunku – 10 pkt. poprawne wykonanie, 1 pkt – to nie jest zegar

10 – 6 pkt. rysunek tarczy zegara jest prawidłowy

- 10 - wskazówki są we właściwych miejscach
- 9 - drobne pomyłki w położeniu wskazówki
- 8 - wyraźne błędy w położeniu obu wskazówek
- 7 - wskazówki są w niewłaściwym położeniu
- 6 - brak wskazówek;inne oznaczenie godziny np. zapis liczbowy, bądź zakreślenie godziny

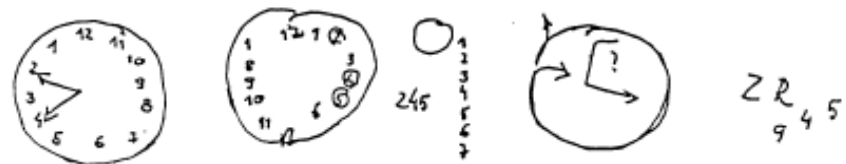
5 – 1 pkt. rysunek tarczy i oznaczenie godzin jest nieprawidłowe

- 5 - grupowanie cyfr po jednej stronie tarczy lub ich odwracanie
- 4 - niewłaściwa sekwencja cyfr, bądź pomijanie godzin, bądź umieszczanie ich poza tarczą
- 3 - tarcza i cyfry rysowane są obok siebie, nie ma wskazówek
- 2 - rysunek wskazuje na zrozumienie instrukcji, ale dalekie jest od zegara
- 1 - osoba badana nie wykonała zadania, lub rysunek nie nadaje się do interpretacji.

Przykłady rysunków zegara wykonanych przez osoby z chorobą Alzheimera



10 9 8 7 6



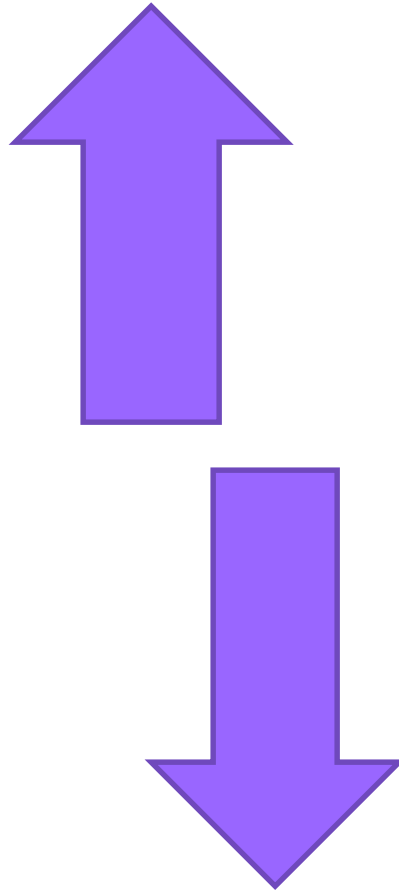
5 4 3 2 1

Zalecenia dotyczące leczenia choroby Alzheimera

MMSE	26-21 pkt. łagodne	20 -10 pkt. umiarkowane		9-0 pkt. ciężkie
			umiarkowane ciężkie 14-10 pkt.	
Rywastygmina	Tak	Tak	Tak	Nie
Donepezyl	Tak	Tak	Tak	Nie
Memantyna	Nie	Tak II rzut po IChE	Tak	Tak

- W przypadku nieskuteczności jednego inhibitora cholinesteraz można podjąć próbę leczenia innym
- Terapia łączona IChE + memantyna może być rozważana jako opcja, szczególnie w cięższych postaciach
- Monoterapia memantyną w umiarkowanym otępieniu - w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów, ich złej tolerancji lub udokumentowanego braku skuteczności
- Inne niż powyższe leki nie są rekomendowane

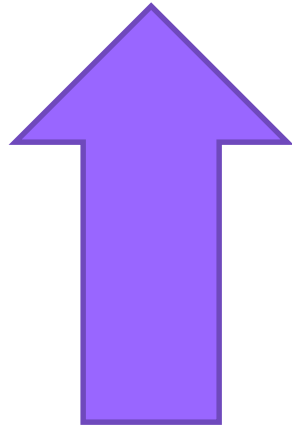
Leczenie AD



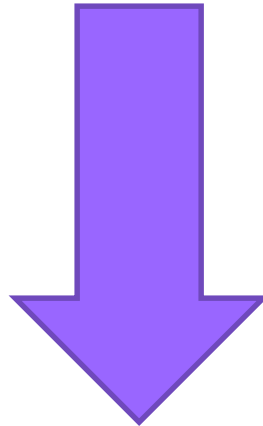
Potencjalne
korzyści

Ryzyko

Leczenie AD

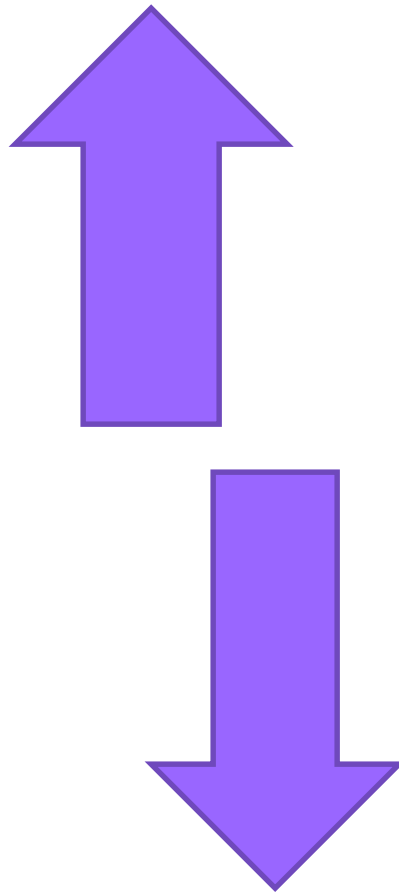


AChEis: ograniczone dowody
-skromna, ale istotna klinicznie
skuteczność
-korzyści w lekkiej/
umiarkowanej fazie AD



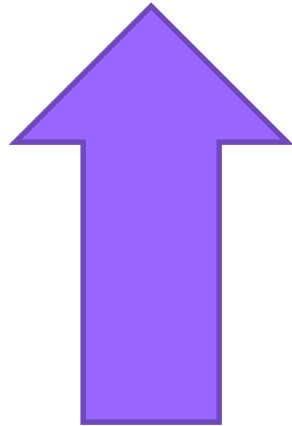
Najczęstsze objawy uboczne
-nudności
-biegunka
-utrata apetytu, wagi ciała
-zaburzenia snu

Leczenie AD

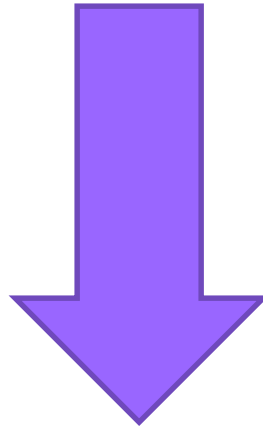


- AChEis: korzyści kliniczne**
- możliwa niewielka poprawa funkcji poznawczych i codziennej aktywności życiowej
 - możliwe spowolnienie deterioracji poznawczej
 - możliwe zmniejszenie ryzyka występowania i nasilenia objawów BPSD

Leczenie AD

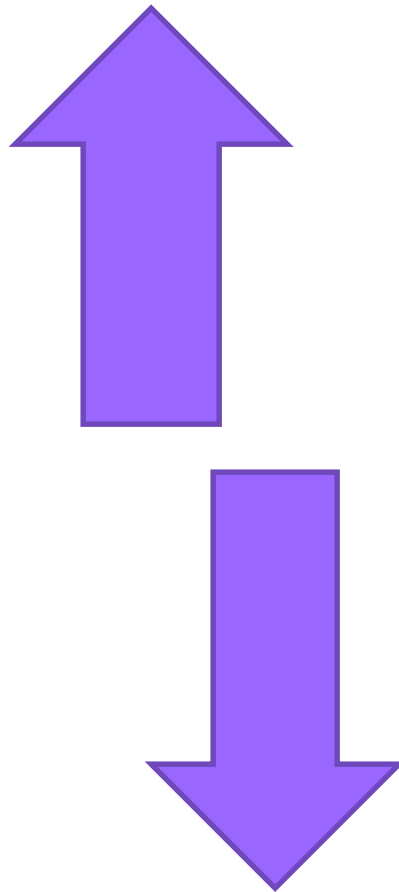


Memantina: ograniczone dowody
-skromna, ale istotna klinicznie skuteczność
-korzyści w umiarkowanie ciężkiej/ciężkiej fazie AD



Najczęstsze objawy uboczne
-ogólnie dobra tolerancja
-zwyżki ciśnienia
-zawroty głowy
-ból głowy

Leczenie AD



- Memantyna: korzyści kliniczne**
- możliwa niewielka poprawa funkcji poznawczych i codziennej aktywności życiowej
 - możliwe zmniejszenie ryzyka występowania i nasilenia objawów BPSD
 - w połączeniu z AChEI opóźnienie instytucjonalizacji

Połączenie IChE - memantyna

- ▶ skuteczność na poziomie wpływu na skale kliniczne oceniające funkcje poznawcze (wszystkie stadia AD)
- ▶ skuteczność behawioralna i funkcjonalna (tylko bardziej nasilona demencja)
- ▶ możliwy wpływ modyfikujący naturalny przebieg choroby (badania obserwacyjne, długoterminowe)

Namzaric

Memantyna 28mg + Donepezil 10mg



Wybrane leki stosowane w leczeniu AD - dawki

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Inhibitory acetylocholinesterazy i memantyna</i>		
Donepezil	Dawka startowa 5mg/dobę Dawka terapeutyczna 10 mg/dobę	Zaburzenia poznawcze, umiarkowane działanie w redukowaniu pobudzenia, objawów depresyjnych, lękowych i w apatii
Rywastygmina	Dawka startowa 3 mg/dobę Dawka terapeutyczna 6 – 12 mg/dobę System transdermalny Dawka startowa 4,6 mg/dobę Dawka terapeutyczna 9,5 – 13,3 mg/dobę	Zaburzenia poznawcze, umiarkowane działanie w redukowaniu pobudzenia, objawów psychotycznych, depresyjnych, lękowych i w zaburzeniach snu
Memantyna	Dawka startowa 5 mg/dobę Dawka terapeutyczna 20 mg/dobę	Zaburzenia poznawcze, umiarkowane działanie w redukowaniu urojeń, pobudzenia i agresji

Zróznicowany profil farmakologiczny inhibitorów cholinesteraz *(Inglis F. The tolerability and safety of ChEI in the treatment of dementia. IJCP 2002: Suppl 127; 45-63)*

Cecha farmakologiczna	Rywastygmina	Donepezil	Galantamina
Rodzaj hamowania cholinesteraz	AChE i BuChE Pseudo-nieodwracalne	tylko AChE Szybko odwracalne	tylko AChE Szybko odwracalne
Selektywność w stosunku do izoform AChE	Tak, selektywność w stosunku do G1	Nie	Nie
Selektywność w stosunku do OUN	Tak	Tak/Nie	Nie
Wybiórczość działania na istotne w neuropatologii otępienia rejony mózgu	Tak	Nie	Nie
Okres półtrwania (godz.)	1-2	70	4-6
Metabolizm	Enzymy docelowe w synapsie	Izoenzymy układu CYP450	Izoenzymy układu CYP450
Eliminacja	Nerki	Wątroba	Wątroba i nerki
Potencjał do kumulowania się w organizmie	Bardzo niski	Wysoki	Niski
Potencjał wywoływania interakcji lekowych	Bardzo niski	Umiarkowany	Umiarkowany
Możliwość rozwoju tolerancji organizmu na działanie leku	Niska	Znacząca	Znacząca

System transdermalny

Potencjalne korzyści wynikające ze stosowania plastrów przezskórnych:

- Ominięcie przewodu pokarmowego;
- Brak wpływu spożywanych posiłków;
- Równomierne, ciągłe dostarczanie leku (w celu uzyskania stabilnej skuteczności);
- Potencjalna redukcja działań ubocznych;
- Lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich;
- Zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek;
- Dostęp do optymalnych dawek leku.

Wprowadzanie rywastygminy transdermalnej

Czy pacjent jest już leczony rywastygminą w postaci doustnej?

NIE

Rozpocząć leczenie lekiem w postaci plastrów od dawki 4,6 mg/dobę

4 tygodnie

Zwiększenie dawki leku w postaci plastrów do 9,5 mg/dobę

TAK

Jaką dawkę leku przyjmuje pacjent doustnie?

≤ 6 mg/dzień*

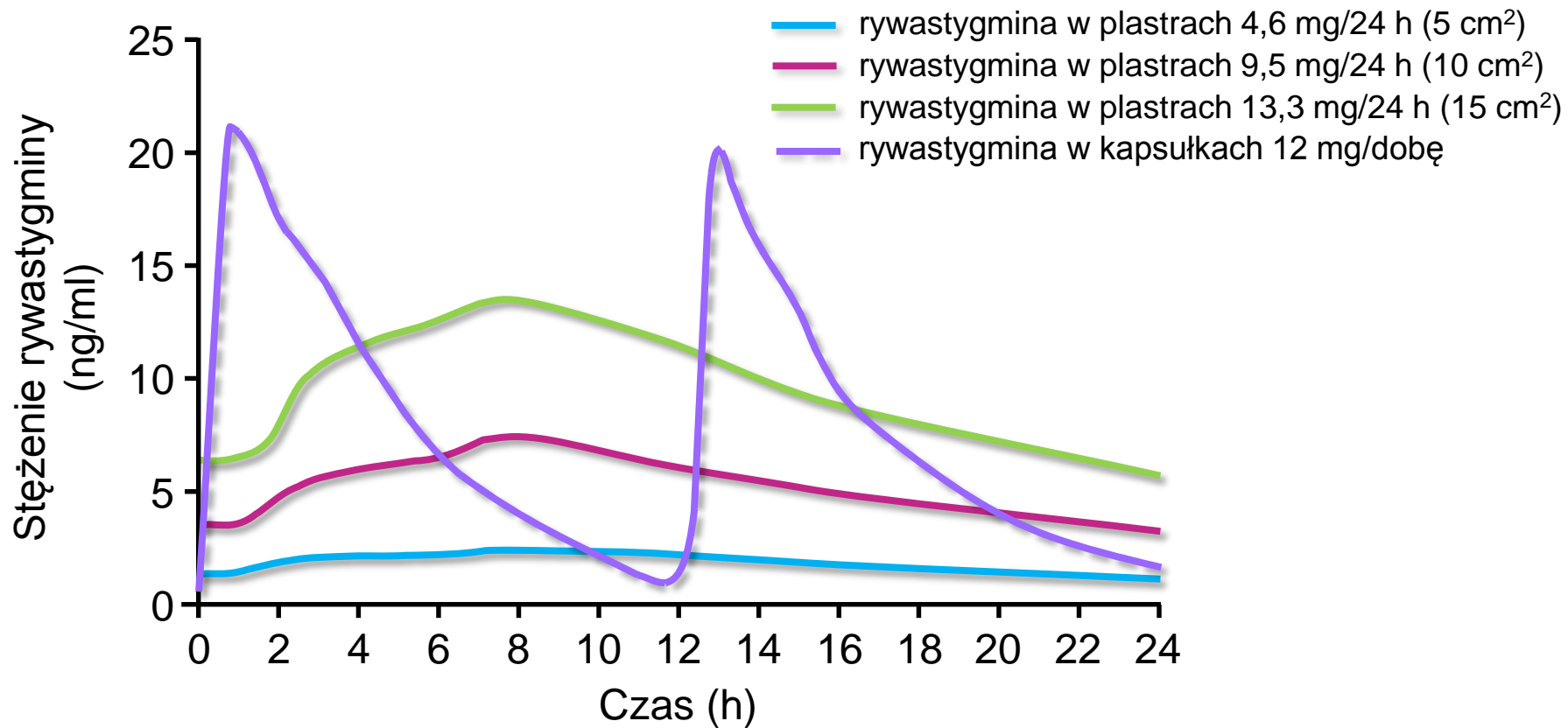
> 6 mg/dzień*

zamienić od razu na docelową dawkę leku w postaci plastrów 9,5 mg/dobę (chyba że leczenie w dawce 9 mg/dzień nie było stabilne lub dobrze tolerowane, wówczas zaleca się rozpocząć leczenie w postaci plastrów od dawki 4,6 mg/dobę)

Zalecenia dotyczące leczenia rywastygminą w dawce 13,3mg/24h

- Dawka startowa – 4,6 mg
- Po 4 tygodniach dobrze tolerowanej dawki 4,6 mg wzrost do dawki terapeutycznej – 9,5 mg; stosować tak długo jak lek ujawnia korzystne działanie
- Po stwierdzeniu istotnego pogorszenia i przy dobrej tolerancji dawki 9,5 mg do rozważenia wzrost dawki, ale jedynie po minimum 6 miesiącach stosowania dawki 9,5 mg; **dawka maksymalna – 13,3 mg/24h**

Profile farmakokinetyczne: rywastygmina w kapsułkach i plastrach¹



¹Mercier F i wsp. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):3199–204. .

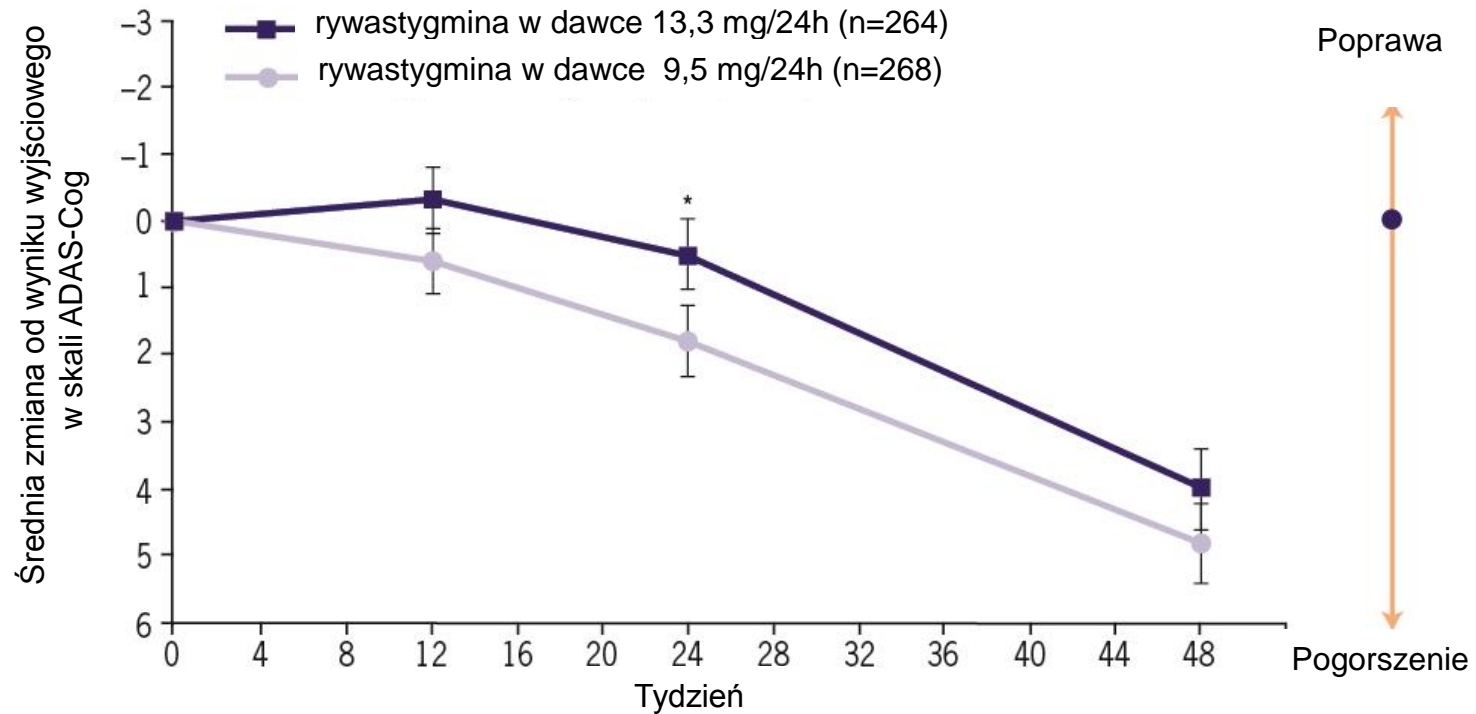
Rywastygmina plastry 13,3 mg/24h

- Rywastygmina w plastrach, w dawce 13,3 mg/24 h została zarejestrowana do leczenia objawowego łagodnej i umiarkowanej AD.
- Rejestrację oparto na badaniu OPTIMA, w którym wykazano, że plaster w dawce 13,3 mg/24 h charakteryzuje się wyższą skutecznością niż dotychczas stosowany plaster 9,5 mg/24 h i porównywalnym bezpieczeństwem.

Skuteczność plastrów 13,3 mg/24h

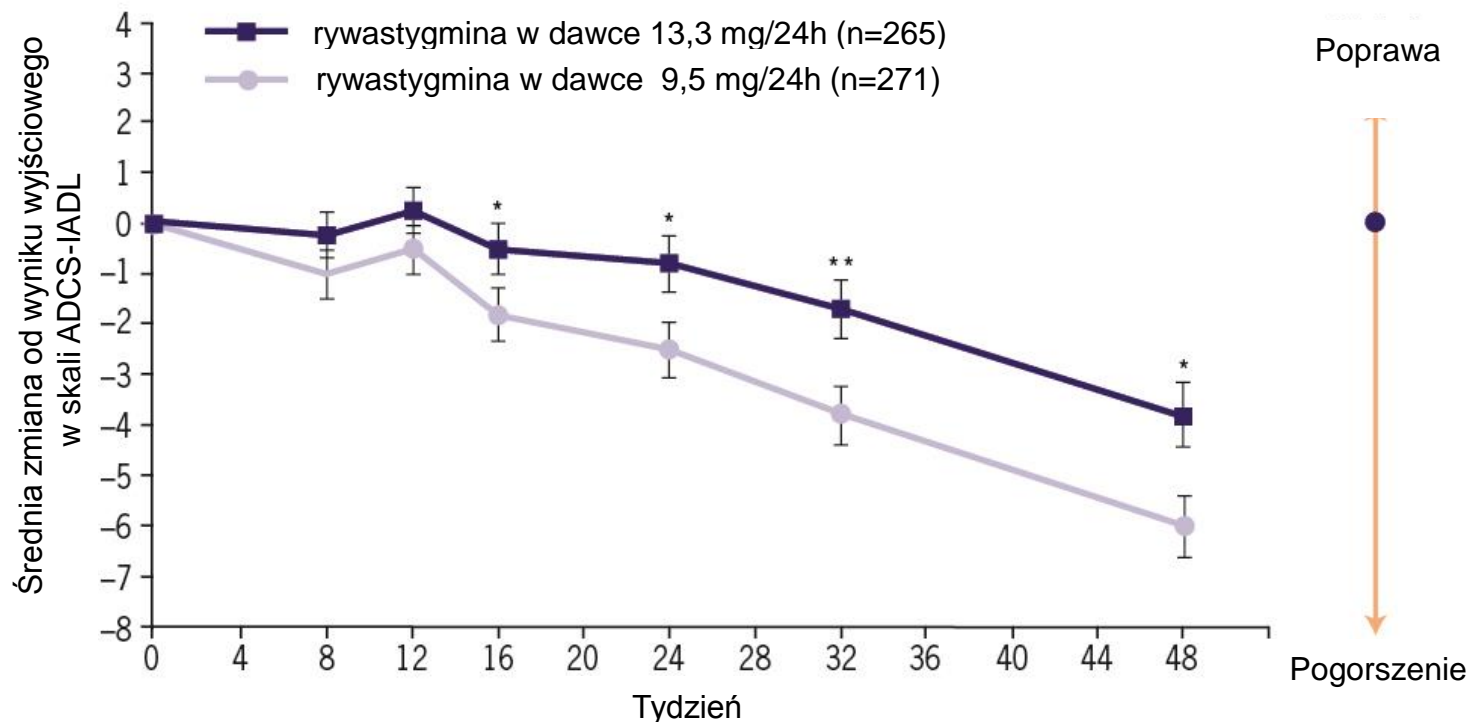
- Pierwszy obszar to *czynności dnia codziennego*, oceniane przy pomocy odpowiednich skal (ADCS-IADL), gdzie dawka 13,3 mg była znacząco skuteczniejsza w porównaniu z dawką 9,5 mg,
- Drugi obszar to funkcjonowanie poznawcze, oceniane przy pomocy skali ADAS-Cog, gdzie stwierdzono mniejsze pogorszenie sprawności funkcji poznawczych przy dawce 13,3 mg versus 9,5 mg.
- Wyniki badania pokazały dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji wyższej dawki 13,3 mg/24 h, oraz lepsze przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia (mniej przypadków przerwania leczenia).

Skuteczność: dawka 13,3 mg/24 h była znacząco skuteczniejsza w odniesieniu do funkcji poznawczych, w skali ADAS-Cog w 24. tygodniu oceny (populacja ITT[DB]-LOCF).



ITT-DB, Intention-To-Treat double-blind; LOCF, Last Observation Carried Forward; ADAS-cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; LS, least-squares; error bars represent the standard error of the mean; *p = 0.027 13.3 mg/24 h versus 9.5 mg/24 h patch. P-value based on an analysis of covariance (ANCOVA) model adjusted for country and baseline ADAS-cog score.

Skuteczność: dawka 13,3 mg/24 h była znacząco skuteczniejsza w odniesieniu do czynności dnia codziennego, w skali ADCS-IADL (populacja ITT[DB]-LOCF).



ITT-DB, Intention-To-Treat double-blind; LOCF, Last Observation Carried Forward; ADCS-IADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living; LS, least-squares; error bars represent the standard error of the mean; * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ for 13.3 mg/24 h versus 9.5 mg/24 h patch. P-value based on an analysis of covariance (ANCOVA) model adjusted for country and baseline ADCS-IADL score.

Plastry 13,3 mg/24h

- W grupie leczonej dawką 13,3 mg, w porównaniu z grupą leczoną dawką 9,5 mg częściej występowały objawy uboczne (75,0% i 68,2%).
- Najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (29,3% vs 19,1%, odpowiednio dla dawki 13,3 i 9,5 mg/24h).
- Różnice między grupami dotyczące częstości występowania tych objawów miały tendencję do zmniejszania się z czasem trwania obserwacji.

Przepisy dotyczące refundacji

Lek	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Donepezil	AD	AD, LBD, PDD
Rywastygmina – forma doustna	AD	LBD
Rywastygmina – forma transdermalna	AD	

Rekomendacje leczenia zaburzeń funkcji poznawczych w AD – Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie - PTA (2012)

- ▶ W przypadku otępienia w AD o nasileniu lekkim i umiarkowanym zaleca się zastosowanie IChE
- ▶ W przypadku braku skuteczności jednego IChE warto spróbować inny lek z tej grupy
- ▶ W przypadku nasilenia otępienia od umiarkowanego do ciężkiego zaleca się zastosowanie memantyny
- ▶ Terapia łączona (IChE i memantyna) może być rozważana jako opcja terapeutyczna

Rekomendacje leczenia zaburzeń funkcji poznawczych w AD – PTA (2012)

- ▶ Monoterapia memantyną jest zalecana przy przeciwwskazaniach do IChE, ich złej tolerancji lub braku skuteczności
- ▶ Wybór postaci leku (tabletki, płyn, plastry) powinien być zindywidualizowany i uwzględniać preferencje chorego i opiekuna
- ▶ **Stosowanie innych leków niż IChE i memantyna nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych i nie jest rekomendowane w rutynowym postępowaniu.**

Schemat postępowania dotyczący rozpoznawania DAT

1. Wywiad chorobowy zweryfikowany informacjami od bliskiej pacjentowi osoby, dobrze znającej codzienne funkcjonowanie pacjenta.
2. Badanie przedmiotowe – ogólne i neurologiczne.
3. Ocena funkcji poznawczych przy pomocy testów przesiewowych – MMSE i testu rysowania zegara.
4. Badanie TK lub MRI: wykluczenie potencjalnie odwracalnych przyczyn otępienia. Ocena zaników hipokampa w badaniu TK wielopłaszczyznowym i obrazowanie MRI w płaszczyźnie czołowej - w celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego.
5. Oznaczenie w surowicy stężeń witaminy B12 i kwasu foliowego, TSH, glukozy oraz biochemicznych wskaźników czynności nerek, wątroby i badanie morfologii krwi - w celu wykluczenia chorób współistniejących mogących wpływać na sprawność funkcji poznawczych. Przy prawdopodobnych przesłankach klinicznych wykonanie badań serologicznych w kierunku kiły, boreliozy i zakażenia HIV.
6. W przypadku podejrzenia otępienia konsultacja lekarza specjalisty, który potrafi potwierdzić rozpoznanie otępienia, oraz zalecić odpowiednie leczenie, które kontynuuje lekarz rodzinny.
7. W przypadku trudności w szybkim dostępie do specjalisty, kiedy pacjent spełnia obowiązujące kryteria diagnostyczne DAT, lekarz rodzinny może rozpocząć leczenie, ale powinien zasięgnąć opinii specjalisty w możliwie nieodległym terminie.
8. W przypadku kontynuowania kuracji pacjenci powinni być regularnie oceniani pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Zazwyczaj 6 mies. jest okresem wystarczającym.



Dziękuję bardzo za uwagę.