

Využívání maximálních dávek inhibitorů acetylcholinesteráz u pacientů s AD v České republice a základní role pečovatелů v systému péče o nemocné

doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.^{3,4}

¹Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

²Neurologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol, Praha

³UK FHS CELLO, Praha

⁴Gerontologické centrum, Praha

Primárním cílem neintervenční studie „CARE“ bylo zjistit podíl pacientů v České republice léčených maximální dávkou inhibitorů acetylcholinesteráz, sekundárním cílem bylo zjistit základní informace o zapojení pečovatелů do péče o pacienty s Alzheimerovou demencí. Do studie bylo zařazeno 395 pacientů. Bylo zjištěno, že maximálními dávkami inhibitorů acetylcholinesteráz je léčeno 77,9 % pacientů v udržovací fázi léčby. Nejčastější formou péče o sledované pacienty byla péče rodiny, poskytovaná jako jediný typ péče u 69,5 % pacientů.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, demence, inhibitory acetylcholinesterázy, pečovatелé.

Evaluation of maximal AChEI dosage use in AD patients in the Czech Republic and basic information about the caregivers role in the system of care about this patients

The primary goal of the non-interventional study “CARE” was to investigate the percentage of patients in the Czech Republic who are treated with maximal dose of AChEI, the secondary goal was to map basic information about caregiver’s role in the system of care about AD patients. 395 patients were enrolled to the study. 77.9 % of patients were treated with maximal doses of AChEI during the maintenance therapy. The most common type of care was family care, which was the only type of care in 69.5 % of patients.

Key words: Alzheimer’s disease, acetylcholinesterase inhibitors, caregivers.

Psychiatr. praxi 2011; 12(3): 112–115

Úvod

Demence patří mezi závažná onemocnění vyššího věku. Odhaduje se, že demencí trpí více než 6 % populace ve věku nad 65 let a v souvislosti se stárnutím populace bude celkový počet nemocných narůstat. Mezi nejčastější typy demencí patří Alzheimerova demence (AD). V současnosti dostupná léčba je pouze symptomatická a nedokáže dlouhodobě zastavit progresi onemocnění.

Pro léčbu mírné a středně těžké formy AD jsou doporučovány inhibitory acetylcholinesterázy (iACHE) (1). Inhibitory acetylcholinesterázy jsou indikovány pro tato stadia Alzheimerovy choroby, rivastigmin tobolky též pro léčbu mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou. Léčba má být zahájena, jakmile je určena diagnóza (2), protože včasné zahájení léčby vede k jejímu vyššímu efektu (3). Léčba iACHE je v ČR pojišťovkami hrazená při hodnotách MMSE 25–13 bodů, u rivastigminu transdermální náplasti při MMSE 20–13 bodů. (Další léčbou hrazenou pojišťovkami je memantin, který je hrazen při MMSE 17–6 bodů, schválenou indikací je léčba pacien-

tů se střední až těžkou formou Alzheimerovy choroby.)

Doporučená titrační schémata rivastigminu a donepezilu jsou: 1. Rivastigmin: počáteční dávka 1,5 mg dvakrát denně, nejméně po dvou týdnech může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně, po nejméně dalších 2 týdnech může být dávka zvýšena na 4,5 mg dvakrát denně a po minimálně dalších dvou týdnech na 6 mg dvakrát denně. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně. 2. Donepezil: léčba se zahajuje dávkou 5 mg jedenkrát denně, po minimálně 1 měsíci lze dávku zvýšit na 10 mg jedenkrát denně. Maximální denní doporučená dávka je 10 mg.

U inhibitorů acetylcholinesterázy existuje závislost mezi dávkou a účinkem – závislost účinku na dávce byla potvrzena např. u rivastigminu (6–12 mg denně bylo účinnější než 1–4 mg denně) (4) a donepezilu (10 mg denně bylo účinnější než 5 mg denně) (5). Data z mnoha zahraničních studií ale ukazují na to, že v praxi nejsou maximální dávky inhibitorů plně využívány (6, 7). Pro tuto skutečnost hovoří též prodejní data z České republiky (IMS data).

Zjištění reálné situace v podávání maximálních dávek inhibitorů acetylcholinesteráz v neurologických a psychiatrických ambulancích v České republice bylo hlavním cílem neintervenční studie CARE (Neintervenční hodnocení užívání maximálních dávek inhibitorů acetylcholinesterázy v České republice u pacientů s Alzheimerovu demencí), prováděné společností Novartis, s.r.o. Studie sledovala i důvody, zda vliv na podávání maximálních dávek iACHE má např. tíže demence, délka onemocnění, délka terapie nebo např. výskyt nežádoucích účinků při podávání vyšších dávek iACHE.

Sekundárním cílem této studie bylo zjistit základní informace o zapojení pečovatелů do péče o pacienty s AD v České republice, zejména míry zapojení rodinných příslušníků a profesionálních pečovatелů, druh péče, který pacientovi poskytují, a možnosti případného zlepšení dostupnosti a organizace péče o pacienty s AD.

Metodika

Studie probíhala v období červen 2010 – říjen 2010. Do studie byli zařazováni pacienti s dg. AD, kteří v době zařazení do studie již

minimálně 6 měsíců užívali jakýkoli inhibitor acetylcholinesterázy a souhlasili s účastí ve studii. Vyřazovacím kritériem byla současná účast v jakékoli intervenční klinické studii. Možnost účasti ve studii byla lékařem nabídnuta všem pacientům splňujícím podmínky studie, kteří od zahájení studie k danému lékaři přicházeli.

Studie se zúčastnilo 53 lékařů (ambulantních psychiatrů a neurologů), kteří zařadili celkem 395 pacientů. Veškeré diagnostické i léčebné úkony probíhaly v rámci běžné klinické praxe dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře a bez jakékoli cílené intervence ovlivněné účastí pacienta ve studii.

Charakteristika souboru

Z celkového počtu 395 pacientů splňovalo podmínky pro vyhodnocení 387 pacientů a pro analýzy týkající se používání maximálních dávek iACHE byl použit pouze podsoubor 371 pacientů, u nichž bylo podávání iACHE označeno lékařem jako udržovací fáze léčby.

V souboru bylo 209 (54,0 %) žen a 176 (45,5 %) mužů (u dvou pacientů nebyl vyplněn údaj o pohlaví). Průměrný věk byl 76,8 (SD 7,72) let (věkové rozmezí pacientů bylo 52–92 let). Alzheimerova choroba trvala průměrně 2,2 (SD 1,70) let a její léčba 2,0 (SD 1,48) let. Průměrná hodnota MMSE v době diagnózy AD a v době zařazení do sledování byla 19,8 (SD 2,87) let, respektive 18,5 (SD 4,10) let. BPSD příznaky byly zaznamenány u 226 (tj. 58,4 %) pacientů. Z celého souboru bylo 195 (50,4 %) pacientů léčeno v ambulanci psychiatra a 162 (41,9 %) v ambulanci neurologa.

Ze 387 pacientů ve vyhodnoceném souboru jich 192 (49,6 %) bylo léčeno rivastigminem (z toho 50 ve formě náplastí), 176 (45,7 %) donepezilem a 21 (5,4 %) galantaminem. Podávání více než jednoho inhibitoru ACHE kdykoli v průběhu léčby pacienta bylo zaznamenáno u 32 (8,3 %) pacientů. Kromě iACHE bylo 33 (8,5 %) pacientů léčeno memantinem.

Výsledky

Maximální povolené dávky dle SPC u pacientů ve fázi udržovací léčby (n = 371) byly podávány u 289 (77,9 %) sledovaných pacientů, u zbylých 82 (22,1 %) byla dávka nižší než maximální. Srovnání jednotlivých přípravků ukazuje, že maximální povolenou dávku v udržovací fázi léčby dostávali nejčastěji pacienti léčení donepezilem (97,7 %) a rivastigminem ve formě transdermálních náplastí (87,2 %).

Nebyl potvrzen vliv délky léčby iACHE, délky onemocnění AD ani závažnosti AD (měřeno pomocí MMSE) na podávání maximálních dávek iACHE. U 10 pacientů (12,2 %) lékaři uvedli jako

Tabulka 1. Léčba pacientů v udržovací fázi podávání iACHE

iACHE	Léčení pacienti – udržovací fáze	Počet pacientů s maximální dávkou iACHE
	(N = 371)	(N = 289)
Donepezil	172	168 (97,7 %)
Rivastigmin (tobolky nebo náplasti)	180	108 (60,0 %)
■ Rivastigmin (tobolky)	133	67 (50,4 %)
■ Rivastigmin (náplast)	47	41 (87,2 %)
Galantamin	21	15 (71,4 %)
Celkový počet pacientů ¹	371	289 (77,9 %)
¹ Dva pacienti užívali současně donepezil a rivastigmin		

Tabulka 2. Důvody nižšího dávkování iACHE

Důvod ¹⁾	Četnost
	(N = 82)
Dávka odpovídá současnému klinickému stavu pacienta	39 (47,6 %)
Vyšší dávka bude případně použita při zhoršení klinického stavu	39 (47,6 %)
Při vyšších dávkách se u pacienta v minulosti vyskytly nežádoucí účinky	10 (12,2 %)
Jiné důvody	2 (2,4 %)
Neuvedeno	8 (9,8 %)
Celkový počet zaznamenaných důvodů	98
¹ Více než 1 důvod byl zaznamenán u 16 pacientů	

Tabulka 3. Poskytovatelé péče o pacienty s AD

Druh poskytované péče Kombinace způsobů péče	Četnost
	(N = 378)
Pouze péče rodiny	269 (69,5 %)
Pouze profesionální péče	46 (11,9 %)
Kombinovaná péče	70 (18,1 %)
Profesionální péče + péče rodiny	45 (11,6 %)
Péče rodiny + jiná péče	12 (3,1 %)
Profesionální péče + jiná péče	5 (1,3 %)
Profesionální péče + péče rodiny + jiná péče	8 (2,1 %)
Neuvedeno	2 (0,5 %)

důvod nižšího dávkování výskyt nežádoucích účinků v minulosti, u 39 (47,6 %) pacientů byla dle názoru lékaře choroba dostatečně kompenzována aktuální dávkou a u stejného počtu pacientů lékaři uvedli, že zvýšení dávky plánují při zhoršení zdravotního stavu pacienta. Více než 1 důvod byl označen u 16 pacientů, nejčastěji (u 14 pacientů) byl současně uveden důvod „Dávka odpovídá současnému klinickému stavu pacienta“ a „Vyšší dávka bude případně použita při zhoršení klinického stavu“.

Péče o pacienty

Vzhledem k tomu, že podrobné a aktuální údaje o způsobu péče o pacienty s AD nejsou v ČR dostupné, v této studii byly sledovány základní informace mapující tuto problematiku. Nejčastější formou péče o sledované pacienty

byla péče rodiny, poskytovaná jako jediný typ péče u 269 (69,5 %) sledovaných nemocných. O 11,9 % ze 378 sledovaných nemocných se stál profesionální pečovatelský a u 11,9 % pacientů byla kombinována péče rodiny a profesionální péče.

Byl prokázán předpokládaný vztah mezi závažností demence a typem péče – z následující tabulky vyplývá, že čím vyšší byla závažnost demence (měřeno pomocí MMSE), tím více byla využívána profesionální péče; rodinná péče převažovala u nemocných s méně závažnými projevy demence.

Též u pacientů, kteří měli příznaky PBSA, bylo pozorováno vyšší zapojení profesionálních pečovatelů.

Z celkového počtu 104 nemocných, kteří jakkoli využívali profesionální péče, jich 68

(65,4 %) využilo péči ústavní (domovy důchodců a domovy pro seniory, 47,1 % respektive 19,1 %), a 62 (59,6 %) placenou domácí péčí; v obou případech frekvence využití v průměru o málo přesahovala 4 dny v týdnu. Denní počet hodin poskytované péče byl vyšší v případě institucionální péče (medián 7 hodin, oproti 2 hodinám denně při domácí péči).

Vztah mezi závažností AD (hodnocenou dle MMSE) a délkou péče členy rodiny je statisticky významný ($p = 0,006$) – delší doba je věnována péči u pacientů s pokročilejším stadiem AD. Stejně tak vztah mezi výskytem BPSD a délkou péče členy rodiny je statisticky významný ($p = 0,014$) – delší doba je věnována péči u pacientů, u kterých byly zaznamenány příznaky BPSD.

Údaje o nákladech na různé druhy sociální péče byly k dispozici od 234 (60,5 %) nemocných. Zaznamenané údaje ukazují, že průměrná měsíční částka investovaná pacientem/rodinou do péče byla nižší u pacientů, u kterých se na péči podílel rodinný příslušník (2 770 Kč, přičemž údaj o investované částce uvedlo 212 pacientů z celkového počtu 334) v porovnání s pacienty, u kterých se na péči rodina nepodílela (7 955 Kč, údaj o investované částce uvedlo 22 pacientů z celkového počtu 53).

Z celkového souboru pacientů zahrnutých do analýz ($n = 387$) bylo u 16 % pacientů ($n = 62$) zaznamenáno odmítání užívání léčby (průměrně v 67,3 % případů podávání léků), 14,2 % pacientů ($n = 55$) bylo dle hodnocení lékaře neschopno užívat p. o. léčbu (průměrně v 87,3 % případech podávání léků). Na užívání medikace musel pečovatel dohlížet u 73,9 % pacientů (průměrně v 84,6 % případech podávání léků). Tyto údaje však nevyjadřují přímo compliance, která zkoumána nebyla. Mohou o compliance však nepřímo vypovídat.

Mezi tři nejčastější návrhy na zlepšení péče, které pečovatelé uvedli ($n = 387$), patří (1) dostupnost a kvalita služeb (uvedeno v 64,6 % případů), (2) zlepšení péče o pečovatele (uvedeno v 63,6 % případů) a (3) zrušení doplateků/poplateků za léky (uvedeno v 63,3 % případů).

Diskuze a závěr

Navzdory tomu, že AD představuje narůstající společenský problém, mnoho pacientů zůstává nediodiagnostikováno. Ne všichni pacienti, kteří jsou diiodiagnostikováni, jsou léčeni podle zásad evidence-based-medicine, neboť řada z nich užívá léčivé přípravky, pro jejichž efekt u AD neexistují žádné důkazy. Mezi pacienty léčenými evidence-based přípravky pak existuje velké množství nemoc-

Tabulka 4. Typ péče v závislosti na tíži onemocnění

Aktuální MMSE	Typ péče	Četnost
MMSE < 13	Péče rodiny (N = 269)	18 (6,7 %)
	Profesionální péče (i v kombinaci) (N = 104)	4 (8,7 %)
MMSE 13–20	Péče rodiny (N = 269)	163 (60,6 %)
	Profesionální péče (i v kombinaci) (N = 104)	37 (80,4 %)
MMSE 21–25	Péče rodiny (N = 269)	76 (28,3 %)
	Profesionální péče (i v kombinaci) (N = 104)	5 (10,9 %)
MMSE 26–30	Péče rodiny (N = 269)	10 (3,7 %)
	Profesionální péče (i v kombinaci) (N = 104)	–
Neuvedeno	Péče rodiny (N = 269)	2 (0,7 %)
	Profesionální péče (i v kombinaci) (N = 104)	–

Tabulka 5. Typ péče v závislosti na výskytu BPSD

Výskyt BPSD ¹⁾	Druh péče	Četnost
Pacienti s BPSD	Péče rodiny (N = 269)	149 (55,4 %)
	Pouze profesionální péče (N = 46)	27 (58,7 %)
Pacienti bez BPSD	Péče rodiny (N = 269)	111 (41,3 %)
	Pouze profesionální péče (N = 46)	19 (41,3 %)

¹⁾Údaje nebyly zaznamenány u 9 pacientů

ných, kde není léčba optimalizována a nevyužívá se maximální potenciál léčby.

I přes prokázanou závislost účinku na dávce byly maximální povolené dávky inhibitorů acetylcholinesteráz (dle jednotlivých Souhrnů údajů o přípravku) u pacientů ve fázi udržovací léčby v neintervenční studii CARE v České republice podávány pouze u 77,9 % sledovaných pacientů. Maximální dávky byl používány u většiny pacientů léčených donepezilem. U rivastigminu tobolek byly maximální dávky podávány pouze u 50,4 % pacientů, a to i přes jednoznačné doporučení v SPC přípravku Exelon, že pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka.

Podávání maximálních dávek iACHE již od začátku onemocnění vychází z předpokladu, že „ztracené“ schopnosti v průběhu onemocnění AD již nemohou být obnoveny, a proto je potřeba co nejvíce schopností a v co největší míře zachovat hned od začátku (8). Pacienti v počátečních stádiích onemocnění jsou ještě soběstační a mohou prožívat svůj život v maximální možné míře. Mělo by být uděláno vše pro to, aby se co možná nejvíce oddálila nejzávažnější stadia onemocnění. Atrofie mozku při AD je výsledkem úbytku neuronů. Jejich metabolická aktivita a funkční zapojení do nervových procesů je stimulováno zvýšením acetylcholinu na synapsích, které tak působí proti progresi onemocnění. Z tohoto důvodu je využití maximálních možných dávek inhibitorů acetylcholinesterázy velmi žádoucí.

Děkujeme všem lékařům a jejich pacientům, kteří se studie zúčastnili.

Zadavatelem (sponzorem) neintervenční studie CARE (Neintervenční hodnocení užívání maximálních dávek inhibitorů acetylcholinesterázy v České republice u pacientů s Alzheimerovou demencí) byla společnost Novartis, s. r. o.

Literatura

1. Hort J, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease. Eur J Neurol. 2010; 17(10): 1236–1248.
2. Sheardová K, a kol. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease and other disorders associated with dementia. Cesk Slov Neurol 2007; 70/103(5): 589–594.
3. Seltzer B. Cholinesterase inhibitors in the clinical management of Alzheimer’s disease: importance of early and persistent treatment. J Int Med Res. 2006; 34(4): 339–347.
4. Farlow, et al. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer’s disease. Eur Neurol. 2000; 44(4): 236–241.
5. Burns A, et al. The effects of donepezil in Alzheimer’s disease – results from a multinational trial. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999; 10(3): 237–244.

Článek doručen redakci: 31. 5. 2011
Článek přijat k publikaci: 17. 6. 2011

doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Mezinárodní centrum
klinického výzkumu, FN u sv. Anny, Brno
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
jakub.hort@seznam.cz

