

# FARMAKOTERAPIE ALZHEIMEROVY CHOROBY

Roman Jiráček

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha, Centrum pro Alzheimerovu chorobu, Praha

V současné době ještě plně neznáme etiologii Alzheimerovy choroby. Proto v terapii vycházíme ze známých etiologických řetězců. Pro lehké až střední formy alzheimerovské demence jsou indikovány inhibitory acetylcholinesterázy, pro těžší stadia pak antagonisty glutamátových receptorů NMDA memantin. Jsou rozebrány ještě další možnosti terapie, které však již nejsou jednoznačně založeny na důkazech.

**Klíčová slova:** Alzheimerova choroba, demence, farmakoterapie, inhibitory acetylcholinesteráz, kognitiva, memantin.

## PHARMACOTHERAPY OF ALZHEIMER'S DISEASE

At present time, there is not well known the etiology of Alzheimer's disease. That is why we use the pharmacotherapy derived from known pathogenetic chains. For mild- to moderate Alzheimer dementia there are established the acetylcholinesterase inhibitors, for advanced forms of Alzheimer dementia it is memantine. In the article there are discussed also another forms of pharmacotherapy, but those forms of pharmacotherapy are not evidence-based unambiguously.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, pharmacotherapy, acetylcholinesterase inhibitors, cognitive drugs, memantine.

Alzheimerova choroba je závažné neurodegenerativní onemocnění, které se klinicky projevuje jako demence. Je to nejen nejčastěji se vyskytující demence, ale také jedna z nejčastějších primárních příčin smrti.

Farmakoterapie demencí včetně Alzheimerovy choroby může být dělena na farmakoterapii kognitivních (poznávacích) funkcí a na farmakoterapii ostatních funkcí (poruch chování, emocí, spánku, léčbu přidružených delirií apod.). Budeme se zabývat pouze terapií kognitivních funkcí, které jsou u demencí postiženy primárně. Mezi kognitivní funkce náleží např. paměť, vnímání, pozornost. S kognitivními funkcemi také úzce souvisí tzv. exekutivní funkce – schopnost napláňovat určitou akci (zde je důležitá motivace), seřadit jednotlivé dílčí podúkony akce správně za sebou, provést akci a zpětně ji zhodnotit.

Farmakoterapie Alzheimerovy choroby vychází z ovlivnění dosud známých patogenetických mechanismů. Komplexní etiologie této choroby není dosud plně objasněna, proto není zatím možná kauzální terapie.

Alzheimerova choroba se vyznačuje tím, že již v počátcích je porušen centrální acetylcholinergní systém. Tento systém je důležitý m. j. pro mechanismy krátkodobé paměti a paměťové konsolidace (vštipivosti paměti).

Je podstatně snížena tvorba a uvolnění acetylcholinu z presynaptických zakončení. Snížena je hladina enzymu, syntetizujícího acetylcholin – cholinacetyltransferázy, a zároveň je snížen vstup prekursoru cholinu do neuronů, i využitelnost druhého prekursoru – acetylkoenzymu A. Současně je snížen i počet nikotinových acetylcholinergních receptorů, zatím co počet muskarinových acetylcholinergních receptorů zůstává relativně nezměněn.

Acetylcholin je odbouráván v synaptické štěrbině enzymy acetylcholinesterázami. V lidském mozku se vyskytují dvě formy acetylcholinesteráz – majoritní forma G4 a minoritní forma G1, jejíž proporce se však u Alzheimerovy choroby výrazně zvyšuje. U Alzheimerovy choroby se na odbourávání acetylcholinu podílejí také enzymy butyrylcholinesterázy, které jsou tvořeny v oblasti akumulací patického proteinu beta-amyloidu – plak.

Látky, zlepšující funkci centrálního acetylcholinergního systému, se nazývají kognitiva.

## Kognitiva

Mezi kognitiva náleží např. prekursor tvorby acetylcholinu, inhibitory cholinesteráz, agonisté muskarinových a nikotinových receptorů. Nejdůležitější v klinické praxi jsou inhibitory cholinesteráz.

Centrální inhibitory cholinesteráz: Jsou to dosud neúčinnější léčiva pro terapii lehkých až středně pokročilých alzheimerovských demencí a demencí s Lewyho tělísky. Zde je jejich podání založeno na důkazech, ověřeno rozsáhlými kontrolovanými studiemi. Klinickými studiemi se ověřuje jejich účinnost u jiných typů demencí – vaskulárních, parkinsonských, Huntingtonovy chorey a dalších.

Centrální inhibitory cholinesteráz musí dobře procházet hematoencefalickou bariérou, ovlivňovat specificky mozkové formy cholinesteráz a být dobře tolerovány. Většina z užívaných látek jsou inhibitory acetylcholinesteráz, některé však také inhibují i butyrylcholinesterázy. Podstata terapeutického působení u Alzheimerovy choroby je zablokování enzymů odbourávajících acetylcholin a tím prodloužení vazby acetylcholinu na své receptory s následujícím zvýšením acetylcho-

linerní transmise. Bylo zjištěno, že molekuly cholinesteráz se vyskytují v mozku i v jiných lokalizacích, než jsou distribuována acetylcholinergní vlákna. Podílejí se zřejmě na tvorbě a toxicitě beta-amyloidu.

Inhibitory acetylcholinesteráz především mají efekt na zpomalení průběhu alzheimerovských demencí, na oddálení přechodu demence do těžkých stadií. V těžkých stadiích demence jsou pacienti nesoběstační, odkázaní na péči rodiny, ústavů sociální péče, nemocnic a dalších institucí. U některých pacientů však dochází k přechodnému výraznějšímu zlepšení, a to nejen poznávacích funkcí (paměti, pozornosti, vnímání aj.), ale také poruch chování a emotivity i poruch aktivít všedního života (péče o sebe sama aj.). Na druhou stranu však nelze od podání inhibitorů cholinesteráz očekávat vyléčení choroby.

Inhibice cholinesteráz probíhá buď reverzibilním způsobem – inhibitor nebo jeho aktivní metabolity jsou odbourávány v játrech a jejich působení trvá po dobu jejich přítomnosti v plazmě, nebo pseudoireverzibilním způsobem – inhibitory jsou odbourávány přímo cholinesterázami a jejich působení trvá déle než je jejich přítomnost nebo přítomnost jejich aktivních metabolitů v plazmě. Ireverzibilní inhibitory cholinesteráz nejsou v léčbě Alzheimerovy choroby používány pro množství nežádoucích efektů.

Nejčastější nežádoucí efekty po inhibitory cholinesteráz jsou gastrointestinální příznaky – nechutenství, dyspepsie, průjemy, nauzea a zvracení, dále zpomalení tepové frekvence, křeče, bolesti hlavy, neklid v končetinách. Kontraindikace podávání inhibitorů cholinesteráz jsou především aktivní vředová choroba gastroduodenální a těžší převodní poruchy srdce (Giacobini, Cummings, Jiráček).

V současnosti jsou v naší republice i ve většině zemí Evropy a v USA používány 3 látky: donepezil (Aricept), rivastigmin (Exelon) a galantamin (Reminyl). V klinických testech mají tyto látky přibližně stejnou účinnost. Jednotlivá farmaka však mají svá určitá specifika.

Donepezil je poměrně značně selektivní inhibitor acetylcholinesteráz. Poměrně dlouhý poločas odbourávání okolo 70 hod. umožňuje podávání per os 1× denně.

Rivastigmin je cholinergní dualista, inhibuje acetyl- i butyrylcholinesterázy.

Galantamin je poměrně selektivní inhibitor acetylcholinesteráz, a kromě toho také allosterycky moduluje nikotinové acetylcholinové pre- i postsynaptické receptory (Aguglia et al., Cummings, Feldman, Quizilbash et al., Švestka, Zoller).

**Z ostatních kognitiv** jsou někdy používány **látky, uvolňující prekursor acetylcholinu**. Jsou to především sojové lecitiny, nebo cholin alfoscerat. U těchto látek však nebyl prokázán dostatečný efekt kontrolovanými klinickými studiemi. Nedostatek tohoto efektu je vysvětlován především malou prostupností přes hematoencefalickou bariéru. Proto jsou používány spíše jako dietetické přípravky nebo pomocná léčiva při základní terapii inhibitory cholinesteráz. Z přímých stimulatorů acetylcholinergních receptorů je terapeuticky využíván zatím pouze galantamin, který kromě toho, že je inhibitor acetylcholinesteráz, allosterycky moduluje nikotinové pre- i postsynaptické receptory.

**Další typy kognitiv**, např. látky ovlivňující acetylcholinergní systém pomocí ovlivnění systému kyseliny gamaaminomáselné nebo blokátory zpětného vychytávání acetylcholinu jsou perspektivní, ale zatím jsou pouze ve stadiu klinického zkoušení.

### Látky zlepšující narušenou glutamatergní transmisí

S postupující progresí Alzheimerovy choroby dochází k poškození mozku systému excitačních aminokyselin (glutamatergního systému). Tento systém, který je vůbec nejrozšířenější neuromediatorový systém mozku, je velmi významný pro mechanismy učení a paměti. Ionotropní receptor typu NMDA (N-metyl-D-aspartátový) zprostředkovává v současnosti s tzv. AMPA/kainátovým receptorem mechanismus tzv. dlouhodobé potenciace – při opakovaném působení stejného podnětu je každý následný postsynaptický potenciál větší než předchozí. Toto je jeden ze základních mechanismů učení a paměti. Podráždění NMDA receptorů je spojeno s otevřením kalciových kanálů a se zvýšeným vstupem kalcia do neuronů. Pro paměť je tedy nezbytná správná funkce glutamatergního systému. U demencí

alzheimerovského typu i u dalších neurodegenerativních i cerebrovaskulárních onemocnění dochází k nadměrnému uvolňování molekul glutamátu i dalších excitačních kyselin. Na receptorové úrovni pak dochází k tvorbě přenosových šumů, které znemožňují přenos správných signálů. Tím je narušen mechanismus dlouhodobé potenciace. Navíc nadměrným influxem molekul kalcia dochází k aktivaci řady intraneuronálních enzymů, k destabilizaci vnitřního prostředí neuronu, k aktivaci patických genů včetně genu pro apoptózu – programovanou buněčnou smrt. Terapeuticky užitečné jsou proto parciální inhibitory NMDA receptorů. V praxi je zatím používána jediná látka této skupiny, memantin (Ebixa). Látka se podává per os, ve dvojí denní dávce (2× 10 mg). Na počátku se titruje, a to tak, že se začíná dávkou 5 mg 1× denně a každý týden se přidává 5 mg. Látka je obecně velmi dobře tolerována. Může se kombinovat s inhibitory acetylcholinesteráz i dalšími látkami. Je určena především k léčbě středních až těžších (ale nikoli pokročilých až terminálních) stadií Alzheimerovy choroby a příbuzných demencí. Její použití je založeno na důkazech, které poskytly rozsáhlé klinické studie (Quizilbash et al., Zoller, Jiráček).

Další látky, užívané k zlepšení kognitivních funkcí, nemají účinnost již tak přesvědčivě dokázanou jako inhibitory cholinesteráz a memantin. Jejich použití není již jednoznačně založeno na dostatečných důkazech, někdy je spíše empirické.

### Látky zlepšující mozkový metabolismus

U demencí i lehkých poruch poznávacích funkcí bývá zjišťován defekt oxidativního mozkového metabolismu. Toto zjištění vedlo k zavedení tzv. zvyšovačů mozkového me-

tabolizmu (cerebral metabolic enhancers), jako jsou dihydrované námelové alkaloidy, ale především nootropních farmak.

Od užití dihydrovaných námelových alkaloidů se pro malou účinnost ustupuje. Rovněž se výrazně ustoupilo od užití vazodilatačních přípravků (např. od papaverinu) pro malou účinnost a možnost vyvolání tzv. fenomenu okradení v případě cévních mozkových lézí; v těchto případech jsou cévy v postižené oblasti paralytické, a použijeme-li vazodilatancia, rozšíříme zdravé cévy v nepostižené oblasti, čímž ještě více ochudíme oblast postiženou. Některé látky s vazodilatačním působením však mají i jiné efekty a jsou proto užitečné; zlepšují především mikrocirkulaci a reologické (průtokové) vlastnosti krve. Mezi tyto látky náleží např. pentoxifylin (Agapurin, Trental) nebo nartidrofuryl (Enelbin). Jejich místo je především v terapii vaskulárních demencí, avšak použití je spíše empirické, nikoli založené na rozsáhlých kontrolovaných klinických studiích.

Nootropní farmaka jsou látky, zlepšující mozkový metabolismus. Jsou to látky hojně používané, ale v praxi poddávkováné, a jejich použití není vždy racionální. Rozsáhlé klinické studie neprokázaly výrazné efekty v ovlivnění průběhu Alzheimerovy choroby. Látky se používají u jiných demencí, postkomočních a postintoxikačních stavů, nebo jako doplňková farmaka u Alzheimerovy choroby a příbuzných demencí. Jednotlivá nootropika mají svá specifika. Piracetam (Nootropil, Geratam, Piracetam AL, Pirabene aj.) kromě pozitivního metabolického působení zlepšuje reologické vlastnosti krve. Pyritinol (Encephabol, Enerbol) má také slabý protizánětlivý efekt a slabý efekt na vychytávání volných kyslíkových radikálů. Nicergolin (Ergotop, Sermion) zlepšuje mozkovou mikrocirkulaci. Extractum ginkgo biloba (selektivní extrakt EGb 761

Tabulka 1. Relativní kontraindikace inhibitorů cholinesteráz

| gastroenterologické             | kardiologické                  | farmakologické                    | další                       |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| gastroduodenální vřed (aktivní) | těžší převodní srdeční poruchy | současné užívání anti-cholinergik | individuální nesnášenlivost |

Tabulka 2. Charakteristika donepezilu

| podávání        | odbourávání             | způsob inhibice | působení                                       |
|-----------------|-------------------------|-----------------|------------------------------------------------|
| 1× denně per os | v játrech, CYP 3A4, 2D6 | reverzibilní    | velmi selektivní inhibitor acetylcholinesteráz |

Tabulka 3. Charakteristika rivastigminu

| podávání        | odbourávání                         | způsob inhibice     | působení                                            |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|
| 2× denně per os | převážně vlastními cholinesterázami | pseudoireverzibilní | dualista, odbourává acetyl- i butyrylcholinesterázy |

Tabulka 4. Charakteristika galantaminu

| podávání        | odbourávání             | způsob inhibice | působení                                                                                |
|-----------------|-------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 2× denně per os | v játrech, CYP 3A4, 2D6 | reverzibilní    | dualista, inhibitor acetylcholinesteráz a allosterycký modulator nikotinových receptorů |

Tanakan, Tebokan, neselektivní extrakty Gingium aj.) má rovněž nootropní působení. Kromě toho má také působení vazodilatorní a efekt na vychytávání volných kyslíkových radikálů. Klinické studie s extraktem ginkgo biloba prokázaly sice mírnější, ale evidentní efekt u vaskulárních, smíšených a Alzheimerových demencí v kontrolovaných klinických studiích (Jirák, Quizilbash et al., Zoller et al.).

#### Látky likvidující volné kyslíkové radikály

Volné kyslíkové radikály – peroxidy, hydroxyskupina, singletový kyslík, NO jsou látky tělu vlastní, které mají krátké trvání i své fyziologické funkce (např. NO je neurotransmiter na krátké vzdálenosti, mezi sousedními neurony). U neurodegenerativních změn, vaskulárních mozkových poruch, mozkových traumat i dalších druhů poškození mozkové tkáně jsou volné kyslíkové radikály vytvářeny nadměrně a vedou pak k řadě poškození mozkové tkáně. Dochází k peroxidaci lipidů neuronálních membrán, k inaktivaci některých enzymů. Proto se látky vychytávající volné kyslíkové radikály, event. snižující možnost jejich vzniku (scavengery volných radikálů) používají jak preventivně, tak léčebně. Výsledky klinických studií však nepřinášejí uspokojivé důkazy efektivity. Výjimka je studie Sano a spol. – při podávání 2000 I. U. alfa-tokoferolu (E vitamínu) denně obyvatelům domovů důchodců se vyskytl signifikantně nižší výskyt Alzheimerovy choroby než u obdobné skupiny po placebo. Kromě E-vitamínu byly jako vychytávače volných radikálů zkoušeny také C-vitamin, pyritinol, retinol a beta-karoten, melatonin aj. Přípravky obsahující selen mají také své racionále – selen je součástí přirozeného enzymu glutathionperoxidázy, likvidujícího volné radikály.

Inhibitor monoaminoxidázy B-typu selegilin (Jumex, Niar, Kognitiv) snižuje tvorbu volných radikálů tím, že zamezuje biodegradaci dopaminu. Je poměrně často používán v léčbě demencí. Toto použití je ale spíše empirické, klinické studie nepřinesly zcela uspokojivé výsledky (Sano et al.).

#### Látky zvyšující působení nervových růstových faktorů

U Alzheimerovy choroby i dalších demencí jsou shledávány rozporuplné výsledky,

pokud se týče nervových růstových faktorů. Některé studie ukazují jejich úbytek, jiné nedostatek jejich receptorů, který je vázán na úbytek neuronů. Klinicky používána je látka Cerebrolysin. Je to hydrolyzát vepřové mozkové tkáně, skládající se z aminokyselin a krátkých peptidů – prekurzorů tvorby nervových růstových faktorů. Kontrolované klinické studie, i když ukázaly dílčí úspěchy (např. signifikantní zlepšení kognitivních funkcí oproti placebo po 3 měsících od ukončení léčebné kúry) nedokázaly zcela přesvědčivý efekt v léčbě demencí, srovnatelný s inhibitory acetylcholinesteráz. Cerebrolysin je podáván v i. v. infuzích, v kúrách, které se opakují po půl roce.

Estrogenní hormony působí uvolnění nervových růstových hormonů prostřednictvím svých mozkových receptorů. Kromě toho účinkem na hladké svalstvo cév zlepšují mozkové prokrvení. Studie u postmenopauzálních žen, trpících Alzheimerovou chorobou nebo jinými demencemi, však nepřinesly uspokojivé výsledky. Spíše je zvažováno preventivní působení estrogenní substituce u žen po klimakteriu proti rozvoji Alzheimerovy choroby, ale dokázáno klinickými studiemi to nebylo.

Nadějná terapie vedoucí k zvýšení hladiny nervových růstových faktorů a ke zlepšení trofiky mozku je implantace embryonálních kmenových buněk, ale tato metoda je teprve ve stadiu klinického výzkumu.

#### Literatura

1. Aguglia E, Onor ML, et al. Comparison of rivastigmine, donepezil and galantamine in the real-world setting. Poster presented at: 6<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's and Parkinson's; May 8–12, 2003; Seville, Spain.
2. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: expanding indications. *Lancet*, 2000; 356: 2024–2025.
3. Feldman H (Ed.). Cholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease and related dementias. *Internat. Psychogeriatrics*, 2002; 14, Suppl. 1.
4. Giacobini E. Cholinesterases and cholinesterase inhibitors. London, Martin Dunitz, 2000: 270.
5. Jirák R. Farmakoterapie Alzheimerovy choroby. In: Růžička E. et al. Diferenciální diagnostika a léčba demencí. Galén, Praha, 2003.
6. Jirák R, Koukolík F. Demence. Galén, Praha, 2004: 335 s.
7. Owens CT. Estrogen replacement therapy for Alzheimer's disease in postmenopausal women. *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 970–973.
8. Quizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, eds. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell Science Ltd a Blackwell publishing company, 2003: 428–446.
9. Sano M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1216–1222.
10. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease (Cochrane review). The Cochrane library, Oxford 2003: 2.
11. Švestka J. Galantamin – dualistické kognitivum. *Psychiatrie*, 2001; 4: 2065–2074.
12. Williams PS, Rands G, Orrel M, et al. Aspirin for vascular dementia (Cochrane review). Oxford, 2003: 2.
13. Zoller B, Hock C, Kull H. Rational therapy of Alzheimer's dementia based on current clinical studies. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2001; 90, No. 19: 827–834.

Další literatura je k dispozici u autora.

#### Další terapie kognitivních poruch u demencí a lehkých poruch poznávání

Je zkoušena celá řada farmakoterapeutických přístupů, kde však je třeba efektivitu prokázat kontrolovanými klinickými studiemi, nebo kde byla účinnost prokázána, ale při výskytu nežádoucích vedlejších příznaků, a proto se hledají deriváty stejně účinné, ale méně toxické. U Alzheimerovy choroby jsou např. ověřovány účinky nesteroidních antirevmatik včetně kyseliny acetylsalicylové, dosavadní efekty však nejsou dostatečné (Williams et al.). U této nemoci je ověřován účinek statinů (Scott a Laake). V klinickém zkoušení jsou např. některá antidiabetika, působící prostřednictvím receptorů PPAR-gama, snižující u Alzheimerových demencí tvorbu toxického proteinu beta-amyloidu. Velmi nadějná se jevila vakcinace lidským beta-amyloidem, ale ukázalo se, že vznikaly velmi závažné postvakcinační encefalidity. Větší naděje jsou vkládány do použití monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu. Je ověřován i efekt solí lithia na zmírnění neurodegenerace u Alzheimerovy nemoci.

Je nutno zdůraznit, že kognitivní farmakoterapie je jen jedna, i když velmi významná stránka léčby Alzheimerovy choroby. Velmi důležitá je také nekognitivní farmakoterapie, léčba všech interkurentních somatických onemocnění, aktivace nemocného, reedukace především základních životních návyků a dovedností, ošetrovatelská péče, rehabilitace.