

Farmakoterapie Alzheimerovy choroby

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha

V článku jsou probrány současné možnosti farmakoterapie Alzheimerovy choroby z hlediska medicíny založené na důkazech. Pouze 2 přístupy jsou v současnosti založeny na důkazech: podání inhibitorů cholinesteráz a memantinu. Dále jsou probrány možnosti přidatné medikace, která již není jednoznačně založena na důkazech, možnosti symptomatické terapie behaviorálních i psychologických příznaků demence a možnosti použití volně prodejných přípravků jako pomocných prostředků terapie.

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

Pharmacotherapy of Alzheimer's disease

In this article there are got through contemporary possibilities of pharmacotherapy of Alzheimer's disease from the evidence-based medicine point of view. Only 2 approaches are evidence-based at the present time: cholinesterase inhibitors and memantine. There are hereafter discussed the possibilities of accessory unambiguously non-evidence based medication, possibilities of symptomatic therapy of behavioural and psychological symptoms of dementia and the possibilities of use of over the counter preparations as the auxiliary agents of therapy.

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

Prakt. lékař. 2009; 5(4): 176–178

Alzheimerova choroba je neurodegenerativní onemocnění, které se klinicky prezentuje syndromem demence. Alzheimerovské demence jsou nejčastější ze všech demencí. V naší republice je odhadováno, že touto chorobou trpí minimálně 70 000, ale spíše více, obyvatel. Alzheimerova choroba končí letálně. Je to jedna z nejzhoršujících chorob, její výskyt výrazně roste. To je způsobeno tím, že je to nemoc, jejíž četnost se zvyšuje s věkem. Je to také jedna z finančně nejnákladnějších chorob.

Zatím neumíme tuto nemoc léčit kauzálně, protože není komplexně známa etiologie. Proto se pokoušíme ovlivnit známé patogenetické mechanismy. Dosavadní terapie neumožňují vyléčení, ale pouze zpomalení progresu choroby, oddálení těžkých stadií, která jsou spojena s výrazným zhoršením kvality života pacientů, s plnou závislostí na péči okolí.

Založeny na důkazech („evidence-based“) jsou zatím pouze farmakoterapeutické 2 přístupy:

1. Inhibitory cholinesteráz (acetyl- i butyrylcholinesteráz). Správná funkce cholinergního systému mozku je nezbytná pro paměťové funkce a pro udržení kvalitativní úrovně vědomí. Cholinergní systém je první postižený neurotransmiterový systém u Alzheimerovy nemoci. Je snížena tvorba a výdej acetylcholinu. Tyto látky vedou k bloádě enzymů, odbourávajících v synaptické šterbině acetylcholin (acetylcholinesterázy a u Alzheimerovy choroby patologicky zmnožené, jinak naprosto minoritní butyrylcholinesterázy), a tím zlepšují porušenou acetylcholinergní transmissi. Cholinergní systém mozku má 2 typy receptorů, muskarinové a nikotinové. Vzhledem k tomu, že počet muskarinových receptorů se podstatně nemění, i když počet některých typů nikotinových receptorů klesá, je tato léčba účinná. Některé inhibitory mozkových cholinesteráz blokují pouze acetylcholinesterázy, jiné i butyrylcholinesterázy (1–7).

Klinicky užívané jsou v současnosti 3 přípravky:

Donepezil (Aricept, Yasnal, Calofra) je velmi čistý inhibitor acetylcholinesteráz. Má dlouhý poločas, více než 70 hod., což umožňuje podávání 1x denně. Začíná se dávkou 1 × 5 mg/den, při dobré toleranci se stoupá po měsíci na dávku 1 × 10 mg/den. Je to zpravidla velmi dobře tolerovaný přípravek s malým výskytem nežádoucích efektů (2, 5, 8–11).

Galantamin (Reminyl, Apo-Galant) je poměrně čistý inhibitor acetylcholinesteráz a kromě toho i allosterický modulátor nikotinových receptorů. Má kratší poločas, podává se 1x denně ve formě s prodlouženým uvolňováním (Reminyl) nebo 2x denně v neretardované formě (Apo-Galant). Dávkování je 1 × 8 mg (2 × 4 mg)/den 1 měsíc, druhý měsíc 1 × 16 (2 × 8) mg/den a od třetího měsíce 1 × 24 (2 × 12) mg/den. Galantamin je obvykle dobře snášen, má minimum nežádoucích efektů (5, 12–14).

Rivastigmin (Exelon) je jak inhibitor mozkových acetylcholinesteráz, tak i butyrylcho-

linesteráz. Má proto o něco více nežádoucích gastrointestinálních efektů, zpravidla však nikoli závažných, pouze přechodných. Tento preparát ovlivňuje m. j. velmi dobře psychotické příznaky, vyskytující se v rámci především variant Alzheimerovy choroby s Lewyho tělísky (ev. Lewy body disease). Je také používán k léčbě parkinsonských demencí. Má naprosto minimum lékových interakcí. V perorálním podání se titruje dávka tak, že první měsíc se používá 2 × 1,5 mg, druhý měsíc 2 × 3,0 mg, třetí měsíc 2 × 4,5 mg a dále 2 × 6,0 mg caps. V současnosti je v kategorizačním řízení forma rivastigminu ve formě náplastí (Exelon patch), u které se 1x denně podávají náplasti – první měsíc uvolňující cca 5 mg rivastigminu/den, od druhého měsíce cca 10 mg/den. Výhodou náplastí je m. j. minimalizace gastrointestinálních nežádoucích efektů (5, 11, 15, 16).

Inhibitory mozkových cholinesteráz jsou našimi zdravotními pojišťovnami hrazeny tehdy, je-li stanovena diagnóza Alzheimerova choroby (u rivastigminu také demence u Parkinsonovy choroby) a hodnoty testu MMSE (Mini-mental State Examination, orientační test na různé složky paměťových funkcí) se pohybují v rozmezí 20–13 bodů. Mohou se použít i při jiném skóre MMSE, ale pacient si je musí hradiť sám. Výhodné z hlediska úspěšnosti léčby je jejich použití u počínajících demencí, tedy v pásmu, kdy ještě není hrazení zdrav. pojišťovnami. V mnoha státech však jsou tyto látky hrazeny již při hodnotách MMSE 24.

Inhibitory mozkových cholinesteráz jsou kontraindikovány u aktivní vředové choroby

gastroduodenální a u těžších převodních poruch srdce. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální, především dyspepsie, nechutenství, nauzea, výjimečně vomitus. Zřídka se vyskytuje zpomalení srdeční frekvence (pozor na kombinace s beta-sympatolytiky), křeče, cefalalgie, neklid.

2. Inhibitory N-metyl-D-aspartátových receptorů (NMDA) glutamatergního systému. Zatím je používán jediný přípravek – **memantin** (*Ebixa*). Tento přípravek je parciální inhibitor NMDA receptorů. Tyto receptory jsou spojeny s otevřením iontových kanálů pro Ca^{++} a Na^{+} ionty. U Alzheimerovy choroby dochází v pozdějších stadiích k excitotoxicitě – k nadměrnému uvolňování excitačních aminokyselin (glutamát, aspartát), které pak vedou k hyperexcitaci svých receptorů včetně NMDA (N-metyl-D-aspartátového) typu. Tato aktivita je navíc zvýšena tím, že v některých oblastech mozku (hipokampus) dochází k snížení zpětného vychytávání glutamátu. Tím dochází k nadměrnému vstupu kalciových buněk do neuronů, k aktivaci některých enzymů, měnících strukturu proteinů (proteinkináz), ke zvýšené expresi některých genů, v důsledku čehož nastává zvýšená apoptóza neuronů (aktivace programované buněčné smrti neuronu). Excitotoxicitou je také rušen jeden ze základních mechanismů učení – dlouhodobé potenciace (long-term potentiation), který probíhá na receptorech NMDA typu (při opakovaném působení jednoho podnětu se zvyšuje excitační postsynaptický potenciál membrány nervové buňky). Memantin výrazně snižuje excitotoxické působení na neurony. Další pozitivní efekt memantinu je inhibice proteinkinázy GSK3_{β} (glykogen syntéza kináza), který spouští degeneraci neuronálního tau proteinu.

Memantin (*Ebixa*) je podáván perorálně v dávce 2x denně 10 mg (titrace probíhá tak, že se začíná 1x5 mg/den a každý týden se přidává 5 mg). Byl však prokázán dlouhý poločas odbourávání této látky, a proto je možné i podání celé dávky 20 mg 1x denně. Je to látka obecně dobře snášená, s minimem nežádoucích efektů. Pokud se vyskytnou, projevují se nejčastěji jako nežádoucí excitace nebo přechodný výskyt halucinací či jiných psychotických symptomů (2–7, 17, 18).

Zdravotní pojišťovny ČR hradí tento přípravek, pokud je diagnostikována Alzheimerova choroba a hodnoty testu MMSE se nacházejí v rozmezí 17–6 bodů.

Memantin i inhibitory cholinesteráz lze vzájemně kombinovat, tato kombinace je terapeuticky výhodná, ale velmi nákladná. **V naší republice je hrazena při skóre MMSE 17–13 bodů.**

Dále existuje řada jiných farmakoterapeutických přístupů, které vycházejí z ovlivnění známých patogenetických řetězců, ale jejichž použití není založeno na důkazech (evidence-based). Tyto přístupy jsou používány jako doplňkové, nebo vyžadují důkladnější a rozsáhlejší a sofistikovanější klinické studie. Mezi tyto přístupy patří např.:

■ **Užití nootropních farmak a dalších látek, zvyšujících mozkový metabolismus.** U nootropik nebyla klinickými studiemi prokázána účinnost u Alzheimerovy choroby, často jsou tyto látky preskribovány neracionálně. Nicergolin (*Ergotop*, *Sermion*) však ovlivňuje slabě i acetylcholinergní systém a také zlepšuje mozkovou mikrocirkulaci, a proto se hodí jako doplňkový preparát k inhibitorům acetylcholinesteráz a k memantinu.

■ **Užití látek s efekty nootropními i pozitivně reologickými.** Tyto látky zlepšují hlavně mozkovou mikrocirkulaci, ale u Alzheimerovy choroby nebyly dostatečně prokázány efekty. Do této skupiny náleží především nifedipin (*Enelbin*) a vinpocetin (*Cavinton*). Občas používaný pentoxifylin (*Agapurin aj.*) je v léčbě Alzheimerovy choroby zcela neracionální (3, 4).

■ **Užití extraktů z ginkgo biloba.** V těchto přípravcích je obsažena řada účinných látek, působících různými mechanismy – efektem antioxidačním, antiagregačním a dalšími. Některé klinické studie přinesly důkazy o mírnějším efektu i u Alzheimerovy choroby. Tyto látky se hodí jako doplňková léčba k inhibitorům acetylcholinesteráz i k memantinu (*Tanakan*, *Tebokan aj.*) (10, 11, 19).

■ **Užití tzv. scavengerů (vychytávačů, zametačů) volných kyslíkových radikálů.** Mezi tyto látky patří např. alfa-tokoferol (E-vitamin), retinol, beta-karoten, kyselina lipová aj., selen je součástí koenzymu přirozeného antioxidačního enzymu glutathionperoxidázy. Klinické studie nepotvrdily dostatečný terapeutický efekt, spíše se uvažuje o určitém preventivním efektu (3, 4).

■ **Užití látek, zvyšujících tvorbu nervových růstových faktorů.** Nervové růstové faktory jsou látky, které si produkuje sám mozek a které zvyšují synaptickou plasticitu, mají reparativní účinky v mozku, podporují neurogenezu – tvorbu nových nervových buněk. K těmto látkám patří např. BDNF (brain-deri-

ved neurotrophic factor) nebo NGF (nerve growth factor). U Alzheimerovy choroby jsou tyto látky deficitní a/nebo jsou deficitní receptory, na které se tyto látky vážou. Terapeuticky je zkoušen např. *Cerebrolysin*, což je hydrolyzát vepřových mozků, směs krátkých peptidů, které slouží jako prekurzory nervových růstových hormonů. Klinické studie neprokázaly dostatečnou efektivitu *Cerebrolysinu* u Alzheimerovy choroby (4).

■ **Užití estrogenní hormonální substituce u postklimakterických žen.** Estrogeny zlepšují mozkové prokrvení a prostřednictvím svých receptorů trofiku mozku. Nebyl však prokázán léčebný efekt u Alzheimerovy choroby, spíše se uvažuje o určitém protektivním efektu estrogenní stimulace (HRT – hormonal replacement therapy) u postklimakterických žen (4).

■ **Řada dalších přístupů (užití statinů, nesteroidních antirevmatik a dalších látek).** Je zkoušeno více dalších farmakoterapeutických přístupů, které vycházejí z určitých teoretických předpokladů, ale jejichž efektivita zatím nebyla prokázána nebo byla prokázána pouze na malých vzorcích probandů. Jsou to např. některé inhibitory enzymů fosfodiesteráz, statiny, nesteroidní antirevmatika, erythropoetin a další látky.

V léčbě Alzheimerovy choroby jsou také využívány **farmakoterapeutické přístupy, ovlivňující symptomatiku poruchy chování, emotivity i spánku nebo cyklu spánků – bdění** (tzv. behaviorální a psychologické symptomy demence). K léčbě poruch chování i přidružených delirií jsou užívány látky ze skupiny antipsychotik (neuroleptik). Pokud převládají psychotické příznaky (bludy, halucinace), jsou používána antipsychotika 2. generace, jako je risperidon, quetiapin a další. Vzhledem k věku pacientů se užívají menší dávky než u mladších osob – např. u risperidonu je obvyklá dávka 1,5–2 mg/den, u olanzapinu 5–7,5 mg/den. U těchto látek bylo v některých studiích prokázáno zvýšené riziko vzniku cévní mozkové příhody.

V případech, že převládají přidružená deliria, stavy neklidu (agitovanost apod.) nebo poruchy spánku, jsou používána antipsychotika s malým antipsychotickým efektem, která však dobře působí na uvedené příznaky a mají malý výskyt nežádoucích efektů – melperon (*Buronal*), tiaprid (*Tiapidol*, *Tiapro*). K léčbě uvedených poruch se také s dobrým efektem používá antidepresivum trazodon (*Trittico*). Z antidepresiv nejsou používána antidepresiva 1. a 2. generace, která

mají anticholinergní efekty a ovlivňují i jiné neurotransmiterové systémy, než je systém serotoninergní a noradrenergní. Jsou používána především antidepresiva 3. generace – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (citalopram, S-citalopram, sertralin, fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin) a dále antidepresiva 4. generace, ovlivňující zpětné vychytávání serotoninu i noradrenalinu (venlafaxin, milnacipran) i další antidepresiva 4. generace (mirtazapin, reboxetin aj.). Vhodný je také tianeptin, zvyšující zpětné vychytávání serotoninu. Používá se také reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy A typu moclobemid.

Volně prodejné přípravky u Alzheimerovy choroby: Tyto léky by měly být užívány pouze s vědomím a schválením ošetřujícího lékaře. Jako pomocné přípravky lze u Alzheimerovy choroby doporučit:

- Nootropní farmaka – piracetam (*Geratam, Piraberne, Piracetam AL aj.*) v dávce do 4800 mg/den, pyritinol (*Enerbol, Encephabol*) v dávce do 750 mg/den.
- Extractum ginkgo biloba v dávce 120 mg/den.
- E-vitamin 400 IU/den, beta-karoten, preparáty se selenem (*Selzinc*).
- Omega-3 nenasycené mastné kyseliny (*Maxicor aj.*) – jsou u Alzheimerovy choroby deficitní (20).
- Koenzym Q10 (zlepšuje mitochondriální metabolismus neuronů).
- Polyvitaminové přípravky, přípravky s obsahem stopových prvků.
- Efekt lecitinu sporný – špatně přechází hematoencefalickou bariérou.

Jaká je blízká budoucnost terapie Alzheimerovy choroby? Nejdůležitějším článkem v etiopatogenezi Alzheimerovy nemoci je zřejmě tvorba a ukládání bílkoviny beta-amyloidu, který je tvořen odštěpováním z amyloidového nekursorového proteinu enzymy sekretázami (za fyziologických podmínek převážně alfa-sekretázami, u Alzheimerovy choroby více beta- a gama sekretázami). Toxické jsou především oligomery, vznikající sloučením dvou

molekul dosud solubilního beta-peptidu, ale i polymery těchto částic – molekuly beta-amyloidu, tvořící základ okrsků neurodegenerace – plak. Beta-amyloid (i oligomery beta-peptidu) spouští další neurodegenerační kaskádu, mezi jinými i degeneraci neuronálního tau-proteinu. Proto je vypracovávána anti-amyloidní terapie, která brzdí jak tvorbu beta-peptidu, který vzniká odštěpováním z přirozeného transmembránového proteinu – amyloidového prekursorového proteinu, tak i oligomeraci a následnou polymeraci těchto částic a tvorbu beta-amyloidu. (Klinicky ověřovány jsou inhibitory beta- i gamasekretáz (např. R-flurbiprofen, látky blokující vznik toxických oligomerů – tramiprosat a další). Zkoušena je vakcinace beta-amyloidem i podávání monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu (bapineuzumab a další). Dále jsou zkoušeny postupy, blokující degeneraci tau proteinu, i řada dalších metod.

Článek vznikl za podpory VZ MSM 0021620894.

Literatura

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 1, Art No: CD005593, DOI: 10.1002/14651858. CD005593.
2. Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol, 2006; 20: 732–755.
3. Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M, et al. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. Drugs & Aging 2005; 22(Suppl. 1): 1–26.
4. Jiráček R, Borzová C, Konrád J, Franková V, Spousta S. Dementia. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P (eds.). Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II. Praha: Infopharm, 2006: 22–37.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). Includes a review of NICE technology appraisal guidance 19. Issue date: Nov. 2006 (amended Sept. 2007).
6. Seow D, Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer Disease. Can J Psychiatry 2007; 52: 620–629.
7. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. Lancet Neurol, 2007; 6: 56–62.
8. AD 2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized, double-blind trial. Lancet, 2004; 363(9427): 2105–2115.

9. Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. Neurology, 2007; 69(5): 459–468.

10. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba nad donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in randomized placebo-controlled double-blind study. European Journal of Neurology 2006; 13: 981–985.

11. Volfson C, Moride Y, Perrault A, et al. Review: Donepezil, metrifonate, rivastigmine and Ginkgo biloba are more effective than placebo in Alzheimer's disease. Evidence-Based Medicine 2001; 6: 14.

12. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. The Lancet Neurology, 2009; 8(1): 39–47.

13. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747.DOI: 10.1002/14651858.CD001747.puib3. Currently published in The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 Issue 1.

14. Rockwood K, Fay S, Song X, et al. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. CMAJ, 2006; 174(8), First published March 22, 2006; doi:10.1503/cmaj.051432.

15. Winblad S, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, placebo-controlled study of transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22: 456–467.

16. Winblad S, Grossberg G, Frölich L, et al. IDEAL. A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology 2007; 69(Suppl. 1): S14–S22.

17. Peskind ER, Potkin SG, Pomara, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24 week randomized controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry, 2006; 14(8): 704–715.

18. Waldemar G, Dubois B, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol. 14(1): 1–26.

19. Napreyenko O, Borzenko I, for the GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. Arzneimittelforschung, 2007; 57(1): 4–11.

20. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer Disease: OmegaAD study. A randomized, double-blind trial. Arch Neurol. 2006; 63(10): 1402–1408.

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.
Psychiatrická klinika 1, LF UK Praha
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2
roman.jirak@vfn.cz
