

# Farmakoterapie Alzheimerovy choroby

Roman Jirák

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Přesná příčina Alzheimerovy choroby není dosud známa, jsou známy jednotlivé patogenetické články i některé jejich vzájemné souvislosti. Z toho také vychází současná terapie. Zatím nemáme léčiva, která by chorobu vyléčila. Dosavadní přístupy jsou pouze symptomatické, event. nemoc modifikující, nikoli kauzální. Založeno na důkazech je podávání inhibitorů mozkových cholinesteráz a slabšího inhibitoru glutamatergických receptorů typu NMDA memantinu.

**Klíčová slova:** donepezil, galantamin, inhibitory acetylcholinesteráz, memantin, rivastigmin.

## Pharmacotherapy of Alzheimer disease

Exact cause of Alzheimer disease is not yet known, there are known only separate pathogenetic links and some of their connections. This knowledge results in the current therapy. Current therapeutic approaches are only symptomatic and disease – modifying, not causal. Only use of brain cholinesterases inhibitors and mild NMDA glutamatergic receptor blocker memantine is evidence-based.

**Key words:** donepezil, galantamine, acetylcholinesterase inhibitors, memantine, rivastigmine.

Prakt. lékáren. 2012; 8(3): 107–108

Etiologie Alzheimerovy choroby není zatím objasněna, jsou známy pouze jednotlivé patogenetické části a jen některé jejich souvislosti. Současná terapie proto vychází ze znalostí některých těchto patogenetických článků.

Pouze 2 farmakoterapeutické přístupy jsou založeny na důkazech:

### Použití inhibitorů mozkových acetylcholinesteráz (i butyrylcholinesteráz)

Acetylcholinergní systém je neurotransmiterový systém, postižený již v časných stádiích Alzheimerovy choroby. Je porušena syntéza acetylcholinu; tento neurotransmitter se tvoří za pomoci enzymu cholinacetyltransferázy v presynaptickém oddílu acetylcholinergního neuronu z cholinu a acetylkoenzymu A. Po uvolnění z presynaptické části neuronu se acetylcholin váže na své pre- i postsynaptické receptory, které jsou dvojího druhu: muskarinové a nikotinové, které jsou uloženy pre- i postsynapticky. Muskarinové (M) receptory jsou ionotropní receptory, existuje více typů, které jsou v různých oddílech CNS různě distribuovány. Velký význam pro kognitivní funkce mají receptory typu M1. Nikotinové (N) receptory jsou ionotropní receptory, otevírající kationtové kanály, zejména pro Na<sup>+</sup>, ale také pro K<sup>+</sup> a Ca<sup>2+</sup>. Existuje více subtypů nikotinových receptorů. U Alzheimerovy choroby jsou relativně zachovalé muskarinové receptory, ale počet nikotinových receptorů je snížen.

Acetylcholin je v synaptické štěrbině odbouráván enzymy cholinesterázami – především acetylcholinesterázami, a v menší míře i butyrylcholinesterázami (u Alzheimerovy choroby se počet molekul butyrylcholinesteráz neúměrně zvyšuje),

je rozkládán na cholin a kyselinu octovou. Cholin se pak mechanismem vysokoafinitního zpětného vychytávání (reuptake) dostává zpět do presynaptického oddílu neuronu, kde slouží opět jako substrát pro tvorbu acetylcholinu. Zablokováním odbourávajících enzymů – acetyl- i butyrylcholinesteráz se zvýší počet molekul acetylcholinu, zlepší se acetylcholinergní transmise. Inhibitory mozkových cholinesteráz představují v současnosti hlavní terapeutický přístup k léčbě lehkých až středních stádií Alzheimerovy choroby (1). Jsou používány 3 látky:

**Donepezil** je piperidinový derivát s dlouhým poločasem vylučování – více než 70 hod. Proto se podává per os jedenkrát denně, nejprve v dávce 5 mg, při dobré toleranci se přechází po měsíci na dávku 10 mg. Je odbouráván pomocí jaterních cytochromů CYP 3A4 a CYP 2D6. I když jsou lékové interakce málo časté, je nutno dávat pozor na současné použití blokátorů CYP 3A4 (např. erytromycinová antibiotika, antimykotikum ketokonazol, blokátor kalciových kanálů diltiazem) a blokátorů CYP 2D6 (antiarytmika amiodaron a chinidin, analgetikum propafenon, antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů reuptake serotoninu fluoxetin a paroxetin). Mohlo by dojít k nežádoucímu zvýšení plazmatických hladin donepezilu. Naopak induktory těchto enzymů by mohly snížit terapeutickou odpověď na donepezil. Jsou to především induktory CYP 3A4 karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a bosentan. Většina donepezilu je v plazmě navázána na bílkoviny, při biotransformaci jsou tvořeny 4 hlavní metabolity. Donepezil inhibuje reverzibilně kompetitivní formou mozkové acetylcholinesterázy, zatímco butyrylcholinesterázy naprosto minimálně,

klinicky nevýznamně. Mimo toho aktivuje specifické nikotinové receptory (N-alfa 4 a N-alfa7), dochází k výraznější expresi antiapoptotického faktoru Bcl-2, chrání neurony proti glutamátové toxicitě. Dále bylo zjištěno, že aktivací muskarinových M5 receptorů ve stěnách mozkových cév zlepšuje mozkovou mikrocirkulaci (asi efekt všech inhibitorů mozkových cholinesteráz). Působí tedy současně proti několika mechanismům neurodegenerace. Donepezil je kontraindikován u aktivní gastroduodenální vředové choroby a u těžších převodních poruch srdce. V USA proběhly klinické studie, na základě kterých bylo zjištěno, že donepezil je účinný i u těžších demencí alzheimerovského typu, ale zdravotní pojišťovny ČR použití donepezilu u těžších demencí nehradí. U všech inhibitorů mozkových cholinesteráz je úhrada zdravotních pojištěn v ČR u Alzheimerovy choroby v rozmezí 25–13 bodů dotazníku MMSE (Mini-mental State Examination) (2, 4, 5, 6, 8, 10).

**Rivastigmin** je látka karbamátového typu. Je to tzv. pseudoireverzibilní typ inhibitoru cholinesteráz – je odbouráván přímo molekulami cholinesteráz. Jeho schopnost odbourávat cholinesterázy trvá déle, než je přítomnost látky v plazmě. Kromě mozkových acetylcholinesteráz blokuje též mozkové butyrylcholinesterázy. Je to proto velmi bezpečná látka, pokud se týká interakce s jinými farmaky. Dávku je nutno titrovat. Při perorálním podání se podávají kapsle 2x denně: první měsíc dvakrát 1,5 mg, druhý měsíc 2x denně 3,0 mg, třetí měsíc dvakrát 4,5 mg a od čtvrtého měsíce dvakrát 6,0 mg. Při užití perorální formy se mohou vyskytnout nežádoucí gastrointestinální příznaky. Proto existuje ještě náplastová forma rivastigminu, která se používá

při intoleranci perorální formy. Z náplasti pro první měsíc užívání se uvolňuje přibližně 5 mg rivastigminu/den, pro další měsíce 10 mg/den. Rivastigmin je vhodný zejména pro demence s poruchami chování a přidruženými psychotickými příznaky, např. pro varianty Alzheimerovy choroby s Lewyho tělísky (1, 4, 5, 6, 8).

**Galantamin** je alkaloid z některých druhů narcisů a sněženek. Je to reverzibilní inhibitor acetylcholinesteráz a zároveň allosterický modulator nikotinových acetylcholinergních receptorů. Inhibuje acetylcholinesterázy, inhibice butyrylcholinesteráz je nevýznamná. Je to obecně dobře tolerovaná látka. Nejzávažnější nežádoucí efekty jsou bradykardie a gastrointestinální příznaky. Galantamin je nutno titrovat. Podává se ve formě neretardovaných nebo retardovaných tablet; při užití neretardovaných tablet se užívá dvakrát 4 mg/den první měsíc, dvakrát 8 mg/den druhý měsíc, dvakrát 24 mg/den dále k dlouhodobému užití. Při použití tablet s prodlouženým uvolňováním se používá dvojnásobná dávka 1x denně. Galantamin není t. č. v ČR k dispozici, i když je registrován (1, 4, 5, 6, 8).

Inhibitory mozkových cholinesteráz nejsou schopny Alzheimerovu chorobu vyléčit ani trvale zamezit progresi onemocnění. Zpomalují průběh choroby, oddalují vznik těžkých stadií, která bývají většinou spojena s institucionalizací pacienta. Zlepšují kvalitu života jak postižených, tak jejich pečovateli, zpravidla nejbližších rodinných příslušníků. Nemusí však být účinné u každého pacienta. Při neúspěchu jednoho inhibitoru mozkových cholinesteráz přecházíme na druhý, ale nejdříve po půl roce podávání. Na inhibitory mozkových cholinesteráz reaguje příznivě asi 70 % pacientů, existují také non-reaktoři.

K zlepšení jak kognitivních funkcí, především paměti, tak i aktivit denního života i poruch chování dochází pouze u některých léčených osob.

Nejčastějšími nežádoucími efekty po podání inhibitorů mozkových cholinesteráz jsou gastrointestinální příznaky: nechutenství, nauzea, zvracení. Mnohem méně časté jsou křeče a bolesti hlavy.

### Použití slabších inhibitorů glutamátergních receptorů typu NMDA

V pokročilejších stadiích Alzheimerovy choroby dochází k degeneraci glutamátergního systému (systému excitačních aminokyselin). Nadměrně se uvolňuje glutamát, v postižených oblastech, jako jsou hipokampy, se snižuje zpětné vychytávání glutamátu. Dochází k excitotoxické – nadměrnému zasyacení glutamátergních receptorů glutamátem. Na druhou stranu dosta-

tečný výdej glutamátu je velmi významný pro paměť a učení. Ionotropní receptory excitačních aminokyselin zodpovídají za mechanismus tzv. dlouhodobé potenciace (LTP, long-term potentiation). Po navázání excitačních aminokyselin na tzv. AMPA receptor dojde k depolarizaci postsynaptické membrány. Tím dochází k aktivaci tzv. NMDA (N-metyl-D aspartátových) receptorů, které otvírají kalciové kanály. Právě na těchto receptorech dochází k dlouhodobé potenciaci: působí-li jeden podnět opakovaně, dochází k aktivaci různých enzymů – proteinkináz a dalších, k zvýšení transkripce, a výsledkem je pak zvýšená tvorba dendritických spinů – zvýšená plasticita mozku, jejíž funkční odezvou je pak zlepšení poznávacích funkcí. U Alzheimerovy choroby je však nadměrná stimulace NMDA receptorů, a tím dochází k nadměrnému vstupu kalcia do neuronů, k destabilizaci vnitřního prostředí neuronů a v důsledku toho nakonec k apoptóze – neuronální smrti. Navíc nadměrnou nabídkou glutamátu je rušen mechanismus dlouhodobé potenciace, čímž je narušeno učení a paměť. Proto jsou užívány slabí antagonisté NMDA receptorů. V klinickém užití je pouze jedna látka – **memantin**. Ten je našimi zdravotními pojišťovnami hrazen při hodnotách testu MMSE 17–6 a při intoleranci inhibitorů mozkových cholinesteráz 19–6 bodů. Souhrnně řečeno, memantin působí neuroprotektivně a zlepšuje učení na úrovni dlouhodobé potenciace. Tento preparát je obvykle velmi dobře tolerován, vyvolává minimum nežádoucích příznaků. Terapeutická dávka je 20 mg/den, buď v jedné dávce, nebo ve 2 stejných denních dávkách. Titruje se tak, že se začíná 5 mg/den a každý týden se přidá 5 mg (4, 5, 6, 8, 9, 10).

Memantin kromě kognitivních funkcí pozitivně ovlivňuje i chování pacientů. Nežádoucí příznaky jsou vzácné. U některých pacientů může dojít k nežádoucí excitaci nebo přechodně k vzniku poruch vnímání – halucinacím.

Více klinických studií prokázalo klinickou účinnost kombinace memantinu + inhibitorů acetylcholinesteráz. Tento terapeutický přístup je hojně používán, jedinou jeho nevýhodou jsou zvýšené finanční náklady na léčbu (4, 5, 6, 8, 10).

Řada dalších látek je používána k léčbě Alzheimerovy choroby, ale jejich působení není založeno na důkazech. Určitou výjimku představuje extractum ginkgo biloba EGb 761 (*Tebokan*, *Tanakan*). Několik klinických studií prokázalo klinické zlepšení u Alzheimerovy choroby i u vaskulárních demencí. Jedna rozsáhlá klinická studie prokázala určitý protektivní efekt vůči Alzheimerově chorobě (3).

V současnosti je připravována a klinicky zkoušena řada farmakoterapeutických strategií, z nichž některé jsou nadějně. Jsou to např. vakcinace proti beta-amyloidu, patologickému proteinu, tvořícímu se v mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou, nebo přístupy zabuzující tvorbu beta-amyloidu (7). Dále jsou zkoušeny látky zlepšující funkci mitochondrií – buněčných organel, ve kterých dochází k tvorbě látek s makroergními vazbami (adenosintrifosfát), uvolňujícími energii. Jiné testované látky působí proti degeneraci neuronálního tau-proteinu, strukturálního proteinu spojeného s mikrotubuly, který u Alzheimerovy choroby rovněž degeneruje. Celá řada dalších ověřovaných přístupů působí na jiné mechanismy neurodegenerace.

*Podpořeno VZ MSM 0021620849.*

### Literatura

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 1, Art No: CD0055 93, DOI: 10.1002/14651858. CD0055 93.
2. 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.
3. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(19): 2253–2262.
4. Jiráček R, Seifertová D, Praško J, Franková V. Organicky podmíněné psychické poruchy. In: Konziliární psychiatrie, ed. Herman E, Praško J, Seifertová D. Medical Tribune, Praha, 2008: 52–65.
5. Jiráček R, Franková V. Demence a jiné organicky podmíněné poruchy. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C, a kol. Postupy v léčbě psychických poruch. Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti. Medical Tribune CZ, Praha, 2008: 12–29.
6. Jiráček R, Franková V. Demence. In: Raboch J, Anders M, Hellerová P, Uhlíková P, (eds.) a kol. Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče III. Psychiatrická společnost ČLS JEP, Česká Psychiatrická společnost o. s., 2010: 20–53.
7. Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nat Rev Neurol* 2010; 6(2): 108–119.
8. 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).
9. 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.
10. 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.

*Článek přijat redakcí 29. 2. 2012*

*Článek přijat k publikaci 16. 4. 2012*

**doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.**

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha  
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2  
Roman.Jirak@vfn.cz