

Farmakoterapie demenci

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Jsou uvedeny současné farmakoterapeutické postupy, užívané v terapii Alzheimerovy choroby jako nejčastější demence vůbec a příbuzných demencí. Založeny na důkazech jsou pouze

2 postupy: použití inhibitorů acetylcholinesteráz a memantinu.

Ostatní postupy mají spíše doplňkový význam. Jsou uvedeny i nové postupy, v současné době ověřované, z nichž některé se pravděpodobně dostanou do klinického užití.

Přehled je věnován tzv. kognitivní farmakoterapii, nikoli farmakoterapii, která se používá u poruch chování, emotivity, spánku, které doprovázejí syndrom demence.

Současná farmakoterapie neumožňuje Alzheimerovu chorobu a příbuzné demence vyléčit, není kauzální, ale umožňuje zlepšit jejich průběh a především oddálit těžká stadia demencí spojená s nesoběstačností a plnou závislostí na péči okolí.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, beta-amyloid, demence, farmakoterapie, inhibitory cholinesteráz, memantin.

PHARMACOTHERAPY OF DEMENTIAS

Current pharmacotherapeutic approaches are presented which are used in the treatment of Alzheimer's disease as the most common type of dementia, and of related dementias. Only two approaches are evidence-based: the use of acetylcholinesterase inhibitors and that of memantine. The other approaches are rather of supplementary importance. Novel approaches that are currently under investigation are also mentioned some of which will likely be used in clinical practice. The paper deals with the so-called cognitive pharmacotherapy, not with the pharmacotherapy used in behavioural, emotional, and sleep disorders that accompany the dementia syndrome. Current pharmacotherapy does not allow to cure Alzheimer's disease and related dementias, it is not causal, but it does allow to improve their course and, most of all, to delay the severe stages of dementias associated with being fully dependent on the care of others.

Key words: Alzheimer's disease, beta-amyloid, dementia, pharmacotherapy, cholinesterase inhibitors, memantine.

Demence jsou choroby, vznikající po vzniku základů tzv. kognitivních (poznávacích) funkcí (paměť, vnímání, motivace, myšlení aj., souhrnně označované jako inteligence). Kognitivní funkce se vytvářejí do 4–6 let života. Demence vedou k podstatnému úpadku kognitivních funkcí, ale také aktivit denního života, mívají také projevy poruch chování, emotivity, bývá porušen spánek nebo cyklus spánek – bdělost. Demence se tedy objevují již v dětském věku, ale jejich prevalence i incidence roste s věkem. Většina demencí jsou proto choroby seniorského věku.

Demence lze zjednodušeně rozdělit na demence primárně degenerativní (neurodegenerativní, atroficko-degenerativní poruchy) a na

demence sekundární neboli symptomatické, kde demenci spouští systémové onemocnění, intoxikace, infekce a další noxy, postihující také centrální nervový systém. Sekundární demence se dají rozdělit ještě na demence vaskulární a ostatní (např. infekční etiologie, prionové, posttraumatické, alkoholové a další).

Alzheimerova choroba je nejčastější příčina demence, představuje minimálně 50% všech demencí ve své čisté formě a dalších 10–20% demencí je smíšené etiologie, kde je Alzheimerova choroba smíšená s jinou příčinou, jako jsou vaskulární příčiny a jiné.

U Alzheimerovy choroby je patologicky tvořen a ukládán protein *betaamyloid*. Při jeho

tvorbě vznikají velmi neurotoxické meziprodukty. Beta-amyloid je pak ukládán ve formě tzv. plak – útvarů v mezibuněčné hmotě, která představují ložiska další neurodegenerace, kde dochází ke spuštění celé neurodegenerativní kaskády. Dochází k projevům zánětu, uvolňují se toxické cytokiny, volné radikály, dochází k poškození neuronální bílkoviny tau proteinu. Tau protein pak vytváří patologické útvary, které představují substrát pro tvorbu tzv. neurofibrilárních tangles (košíčků, uzlíčků). Zvyšuje se exprese nežádoucích genů a dochází ke zvýšení apoptózy (programované buněčné smrti) nervových buněk. Je výrazně postižen centrální acetylcholinergní systém, a později i systém excitačních aminokyselin (glutamatergní systém) a další neurotransmiterové systémy.

Léčba Alzheimerovy choroby i dalších demencí neurodegenerativního původu vychází ze znalosti jednotlivých patogenetických článků, nikoli ze znalostí základní příčiny. Současná terapie nám tedy umožňuje chorobu modulovat, především prodlužovat lehká stadia a oddalovat těžká stadia demence, která jsou spojena s nesoběstačností a silnou zátěží jak pacientů, tak jejich pečovateli.

U Alzheimerovy choroby jsou 2 farmakoterapeutické postupy, které jsou založeny na důkazech (evidence – based) – t.j. výsledcích více rozsáhlých, multicentrických, multietnických randomizovaných dvojité slepých studií.

1. Inhibitory mozkových acetylcholinesteráz: tato léčiva příznivě ovlivňují centrální acetylcholinergní přenos, náleží do skupiny tzv. kognitiv. Kromě Alzheimerovy choroby se také používají u demencí s Lewyho tělísky (demence příbuzná Alzheimerově chorobě, s níž vytváří přechodné formy – zatím nemá kód v Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí MKN-10, proto je kódována jako atypická Alzheimerova choroba). Rivastigmin je také určen k léčbě parkinsonských demencí. Zdravotní pojišťovny ČR hradí užití těchto látek tehdy, když je diagnostikována pravděpodobná Alzheimerova choroba a rozmezí testu MMSE (Mini-mental State Examination) je 20–13, a v případě rivastigminu i u parkinsonských demencí. (*MMSE je test poznávacích funkcí, který má 30 otázek a úkolů z oblasti poznávacích funkcí. Za každý dobře provedený úkol je 1 bod, dohromady 30 bodů. O demenci hovoříme při hodnotách MMSE 24 a nižších.*)

Tato skupina léčiv se stala základní pro léčbu lehkých až středních stadií Alzheimerovy

Tabulka 1. Přehled inhibitorů mozkových cholinesteráz používaných v ČR

Druh inhibitoru	Způsob inhibice	Způsob odbourávání	Ovlivnění typu cholinesteráz	Ovlivnění nikotinových receptorů	Dávkování
Donepezil	reverzibilní	CYP 2 D6, 3 A4	AchE	-	1 × denně
Galantamin	reverzibilní	CYP 2 D6, 3 A4	AchE	-	2 × denně
Rivastigmin	pseudoireverzibilní	Cholinesterázy	AchE + BuChE	+ allosterická modulace	2 × denně

Vysvětlivky: AchE = acetylcholinesteráza, BuChE = butyrylcholinesteráza

Tabulka 2. Způsob titrace inhibitorů cholinesteráz, denní dávka

	První měsíc	Druhý měsíc	Třetí měsíc	Čtvrtý měsíc a dále
Donepezil	5 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Rivastigmin*	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Galantamin	8 mg	16 mg	24 mg	24 mg

*U rivastigminových nálepek (patch) je dávka první měsíc 4,6 mg/24 hod (nálepka 5 cm²), druhý měsíc a dále 9,5 mg/24 hod (nálepka 10 cm²)

choroby, i když některé studie prokázaly pozitivní efekt i u těžkých stadií. Zablokováním enzymů odbourávajících acetylcholin – cholinesteráz se zvyšuje počet molekul acetylcholinu, schopných vazby na své nikotinové i muskarinové receptory. Za normálních podmínek jsou v mozku přítomny především acetylcholinesterázy, a to ve dvou formách, označovaných jako G1 a G4. Forma G4 je majoritní, i když jsou rozdíly v jednotlivých korových oblastech; u Alzheimerovy choroby však výrazně stoupá zastoupení formy G1. Navíc u Alzheimerovy nemoci se podílejí na odbourávání acetylcholinu enzymy butyrylcholinesterázy, které vznikají především v mobilizovaných gliových elementech v oblasti plak. Od inhibitorů cholinesteráz se tedy očekává, že budou dobře procházet hematoencefalickou bariérou, budou ovlivňovat obě formy mozkových acetylcholinesteráz a nebudou ovlivňovat periferní formy cholinesteráz, aby nepůsobily nežádoucí vedlejší efekty. Některé z inhibitorů inhibují i mozkové butyrylcholinesterázy. Způsob inhibice cholinesteráz je reverzibilní (inhibice trvá tak dlouho, jak dlouho je přítomna látka nebo její aktivní metabolit v plazmě) nebo pseudoireverzibilní (inhibice trvá déle, než je přítomnost účinné látky v plazmě, farmakon je odbouráváno přímo molekulami cholinesteráz).

Donepezil je poměrně čistý inhibitor acetylcholinesteráz, má poločas odbourávání kolem 72 hodin. Při podávání se titruje tak, že se první měsíc podává 1 × denně 5 mg a při dobré toleranci od druhého měsíce 1 × 10 mg denně. Galantamin je inhibitor acetylcholinesteráz, a navíc moduluje pre- i postsynaptické nikotinové receptory. Podává se 4 týdny 2 × denně 4 mg, další 4 týdny 2 × denně 8 mg, a pak 2 × denně 12 mg, u retardované formy 1 × d. 8 mg, druhý měsíc 1 × d. 16 mg a od třetího měsíce 1 × d. 24 mg. Rivastigmin inhibuje acetylcholinesterázy i butyrylcholinesterázy. Podává se

4 týdny 2 × denně 1,5 mg, další 4 týdny 2 × 3 mg, další 4 týdny 2 × 4,5 mg a nakonec dlouhodobě 2 × 6 mg. V ČR je v současnosti v kategoriezačním řízení nálepková forma rivastigminu (patch).

Existují kontraindikace podání inhibitorů cholinesteráz. Je to především gastroduodenální vředová choroba a těžší převodní poruchy srdeční. Z nežádoucích efektů, které bývají nejčastěji na začátku podávání nebo při zvýšení dávky v průběhu titrace, jsou obvyklé gastrointestinální příznaky typu nevolnosti, vomitu, průjmů, nechutenství, dále se mohou vyskytnout bolesti hlavy, neklid nohou.

Před nasazením inhibitorů cholinesteráz bychom měli pacientům natočit elektrokardiogram. U těch pacientů, u kterých v minulosti byla vředová choroba gastroduodenální, ale kteří jsou nyní bez obtíží, by měla být aktuální nepřítomnost vředové choroby potvrzena gastroenterologickým vyšetřením. Spolu s inhibitory cholinesteráz by neměla být podávána anticholinergně působící farmaka (rušení efektu). (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 15, 16).

2. Memantin: excitační aminokyseliny (glutamat, aspartát, homocystein aj.) jsou nejrozšířenější neurotransmitery v mozku. Jsou nezbytné pro mechanismy učení a paměti, zprostředkovávají mimo jiné mechanismus tzv. dlouhodobé potenciace (long-term potentiation, LTP). Tímto mechanismem, kdy se při učení jednoho určitého paměťového obsahu podráždí vždy stejná skupina neuronů, dochází vždy při následném podráždění ke vzniku většího postsynaptického potenciálu než byl při předchozím stimulu. Mechanismus LTP je realizován ionotropními receptory typu NMDA (N-metyl-D-aspartátovými) za součinnosti AMPA ionotropních receptorů. U Alzheimerovy choroby (ale také u dalších demencí včetně ostatních neurodegenerativních, vaskulárních, posttraumatických) do-

chází k nadměrnému uvolňování excitačních aminokyselin, k nadměrné vazbě na AMPA i NMDA receptory a ke vzniku přenosových šumů, které brání vzniku postsynaptických potenciálů a porušují tak LTP. Při použití parciálních inhibitorů NMDA receptorů dochází k odblokování synaptických šumů a k správnému průběhu LTP. Navíc, NMDA receptory jsou spojeny s kalciovým kanálem, při jejich podráždění dochází k zvýšenému influxu Ca⁺⁺ do neuronů, což pak dále vede k destabilizaci vnitřního prostředí neuronu a k odkrytí genu pro apoptózu – programovanou buněčnou smrt. Proto se při použití parciálních NMDA antagonistů do jisté míry zamezuje rovněž tomuto mechanismu. Jako jediné vhodné léčivo z této skupiny se zatím ukázal memantin. Jelikož poškození systému excitačních aminokyselin stoupá s tíží demence, je memantin lék vhodný pro střední až těžká stadia Alzheimerovy choroby i dalších demencí. Dávkování je (po titrační periodě) 1 × 10 mg/den, je však možné podávat i 2 × 20 mg 1 × d. (1, 6, 12, 14, 16).

Některé látky, jejichž působení není založeno na důkazech, ale které se používají jako přídatná farmaka: Je používána řada farmakoterapeutických přístupů, které však nejsou podloženy dostatečnými výsledky klinických studií. Některé z nich však vykazují mírnější prokazatelné efekty na kognitivní i nekognitivní funkce a jsou vhodné pro kombinaci s inhibitory mozkových cholinesteráz i s memantinem. Mezi takováto farmaka náleží např. extractum ginkgo biloba nebo nicergolin. Dále jsou používána nootropní farmaka (piracetam, pyritinol) – tyto látky však neprokázaly efekty v léčbě demencí v rozsáhlých kontrolovaných klinických studiích, a proto jejich použití není racionální, scavengery volných kyslíkových radikálů (E – vitamin aj.), a více dalších farmak (4, 9, 12, 16). Dosud často používaný selegilin, inhibitor monoaminoxidázy B-typu, který by

měl snižovat počet volných kyslíkových radikálů, rovněž v klinických studiích neprokázal u demencí efekt.

Látky, které se v současnosti zkoušejí a je pravděpodobné, že některé z nich nebo jejich deriváty budou v budoucnu uvedeny do klinické praxe: za základní patogenetický krok je u Alzheimerovy choroby pokládána (i když ne všemi autory) tvorba a ukládání *beta*amyloidu (dále AB). Tato látka je derivována z proteinu tělu vlastnímu, amyloidového prekurzorového proteinu – APP). APP je transmembránový protein, který je za normálních podmínek asi z 90 % štěpen enzymem alfa-sekretázou na fragmenty do délky 39 aminokyselin. Takto uvolněný peptid je solubilní, a má své fyziologické funkce, pravděpodobně v tvorbě nových spojů nervových buněk, působí neuroprotektivně. U Alzheimerovy choroby začínají APP více štěpit následně po sobě enzymy beta a gama-sekretáza, které odštěpují na jiných místech než alfa-sekretáza delší fragmenty (40–42 AMK). Tyto fragmenty přestávají být rozpustné. Nejdříve se spojují v krátké částice – oligomery, které jsou pro

nervovou tkáň velmi toxické. Posléze koagulují v extracelulárních prostorách mozku, polymerují, a tak vznikají depozita AB, základ plak.

V současnosti je ověřováno více přístupů k ovlivnění amyloidogenézy. Inhibitory beta-sekretáz jsou dobře snášeny, ale jejich podávání nepřineslo očekávaný benefit. Blokátory gama-sekretáz jsou poměrně toxické, ovlivňují systém NOTCH, přenášející informaci uvnitř neuronu, podání těchto látek je nebezpečné. S větším úspěchem jsou zkoušeny modulatory gama-sekretáz, působící pouze v místě odpovědném za štěpení APP. S poměrným úspěchem je zkoušen např. R-enantiomer staršího nesteroidního anti-revmatika flurbiprofenu (tarenflurbil, flurizan). Aktivitu alfa-sekretázy v několika studiích, ale na malém počtu osob, zlepšovaly některé statiny – tento postup potřebuje další ověření. Jsou zkoumány látky, které se navážou na uvolněné štěpy APP dosud solubilní, a tak znemožní jejich oligomeraci a následnou polymeraci s vytvořením AB. Nejnadanější je tramiprosat (Alzhemed). Jiná taková látka je curcumin – získaná z koření kurkuma, které

je součástí koření curry. Probíhají studie s anti-amyloidní vakcinací. Vakcinace beta-amyloidem vede k rozpouštění již vzniklých depozit AB. V prvních studiích se však vyskytly případy závažných postvakcinačních encefalitid, proto jsou ověřovány jiné typy vakcín. Zároveň jsou ověřovány i monoklonální protilátky proti AB, i podávání imunoglobulinů. Také jsou zkoušeny látky, které jiným mechanismem odstraňují AB z lidských mozků (13).

Další zkoušené přístupy jsou zaměřeny na ovlivnění degenerace tau proteinu (např. litium, memantin, některé nové látky blokující proteinkinázu GSK3_{beta}). Další látky jsou zaměřeny na zlepšení mitochondriálního metabolismu (Dimebon), na snížení inzulínové rezistence v mozkové tkáni a zánětu (antidiabetikum Rosiglitazon). Blokátory 5-HT₆ serotonergních receptorů zlepšují nepřímo acetylcholinergní i glutamatergní funkce.

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

1. psychiatrická klinika LF UK

Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2

e-mail: roman.jiracek@vfn.cz

Literatura

1. Areosa SA, Sheriff F. Memantine for dementia (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003; Oxford.
2. Arias E, Alés E, Gabilan NH, et al. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 2004; 46: 103–114.
3. Birks J, Grimley EJ, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003; Oxford.
4. Birks J, Grimley EJ, Van DM. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003; Oxford.
5. Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003; Oxford.
6. 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.
7. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors for treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; Jul; 76(7): 903–904.
8. Cummings J, Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2007; 7(11): 1457–1463.
9. Jiráček R, Koukolík F. Demence, Neurobiologie, klinický obraz, terapie. Praha: Galén, 2004; 1. vydání.
10. McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863–1872.
11. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003; Oxford.
12. Qizilbash 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.
13. Schenk D. Opinion: Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's Disease: The End of Beginning. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3: 824–828.
14. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized, controlled trial. *JAMA*, Jan. 21, 2004; 291(3): 317–324.
15. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus kapsule. *Internat Journ of Geriatr Psychiatry*, 2007; 22: 456–467.
16. Zimmermann M, Gardoni F, Di Luca M. Molecular Rationale for the Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease. *Drugs & Aging* 2005; 22 Suppl. 1: 1–11.

VÁNOČNÍ BONUS:

předplatitelé od nás k tomuto
číslo dostanou brožurku

Urologická problematika v praxi

ZDARMA