

Novinky ve farmakoterapii demencií

MUDr. Martin Vališ, Ph.D.¹, MUDr. Dita Kalnická²

¹Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

V terapii většiny demencií máme prozatím k dispozici pouze symptomatickou léčbu zaměřenou na ovlivnění kognitivních a behaviorálních příznaků. U nejčastější z demencií, Alzheimerovy, jsou aktuálně standardem terapie inhibitory acetylcholinesterázy a antagonisty N-acetyl-M-aspartátových receptorů. V klinické praxi je nyní snaha o rozšiřování indikací zavedených léčiv, včetně léčby časných stadií nemoci a jiných druhů demencií. Testovány jsou nové lékové formy. V oblasti výzkumu je ve fázi klinického zkoušení velké množství zcela nových preparátů. U části z nich se předpokládá kauzální ovlivnění zejména Alzheimerovy demence. V naší publikaci blíže zmiňujeme nejdůležitější z nich.

Klíčová slova: Alzheimerova demence, inhibitor acetylcholinesterázy, memantin, beta-amyloid.

New in pharmacotherapy of dementia

There has been only symptomatic treatment focused on amelioration of cognitive and behavioural symptoms. Acetylcholinesterase inhibitors and N-acetyl-M-aspartate antagonist are currently the standard treatment in the most frequent dementia, Alzheimer's disease. In clinical practice, there is a tendency to broaden the spectrum of indications in present drugs, including the treatment of early dementia stages or the treatment of different types of dementia. Simultaneously, new drug forms are tested. Regarding the research area, multiple of brand new drug molecules reached the clinical phase. In some of them, causal influence on the Alzheimer's dementia is expected. We mention the most important of those molecules in our article.

Key words: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitor, memantin, amyloid-beta.

Neurol. prax 2011; 12(1): 33–35

Seznam zkratk

ACHEI – inhibitory acetylcholinesterázy
AD – Alzheimerova demence
ČR – Česká republika
FDA – Food and Drug Administration
MMSE – Mini Mental State Examination
NMDA – N-metyl-D-aspartát
IVIG – intravenózní imunoglobuliny

Úvod

Demence je jedním z nejvýznamnějších zdravotních problémů spojených se stárnutím populace. Pouze zanedbatelná část demencií je v současné době kauzálně léčitelná. Terapie ve většině případů spočívá v symptomatické a nemoc modifikující léčbě s cílem zlepšení kognitivních a nekognitivních funkcí. Nejintenzivnější výzkum zaměřený na farmakologické ovlivnění demencií probíhá u Alzheimerovy demence (AD). Základem současné farmakoterapie AD jsou léčiva, jejichž cílem je zvýšení úrovně acetylcholinu v mozku. Zlepšení cholinergního přenosu je dosaženo prostřednictvím inhibice enzymu cholinesterázy. Inhibitory acetylcholinesterázy (ACHEI) byly schváleny v USA Food and Drug Administration (FDA) v roce 1995. Máme k dispozici tři preparáty: donepezil, galantamin a rivastigmin. Klinické studie potvrdily jejich efekt u lehkých a středně těžkých demencií. Příznivě ovlivňují jak kognitivní, tak i behaviorální přízna-

ky nemoci (Burns et al., 2006). Účinek ACHEI byl prokázán také u těžších fází AD (Kaduszkiewitz et al., 2005). V roce 2004 FDA schválila pro léčbu středně těžkého a těžkého stadia AD memantin. Memantin je antagonist NMDA (N-metyl-D-aspartátových) ionotropních glutamatergických receptorů. Má příznivý vliv na průběh a oddálení terminálních stadií nemoci a lze jej také efektivně kombinovat s ACHEI (NICE 2006; Tariot et al., 2004). V klinických studiích nebyl jednoznačně prokázán efekt u nesteroidních antirevmatik, vitamínu E, estrogenů, extraktů z ginkgo biloba, nootropik, statinů a centrálně působících Ca-blokátorů. Jejich použití v terapii AD proto není doporučováno (NICE 2006; Burns et al., 2006).

MMSE (Mini Mental State Examination) je screeningový test původně určený k zachycení pacientů s rizikem AD, který pojišťovny v České republice (ČR), požadují ke sledování průběhu léčby u pacientů s AD. Inhibitory acetylcholinesterázy jsou v ČR hrazeny u pacientů s AD v rozmezí skóre MMSE 25–13 bodů a memantin v rozmezí 17–7 bodů. Současným trendem je umožnit nasazení ACHEI již v časných stadiích nemoci a také možnost léčit méně časté typy demencií. Účinnost ACHEI byla doložena při demenci u Parkinsonovy nemoci (zdravotní pojišťovnou je v ČR hrazen pouze rivastigmin) a demence s Lewyho tělísky. Předpokládá se účinnost ACHEI a memantinu také u vasku-

lární demence. Vaskulární demence je druhou nejčastěji diagnostikovanou demencí a v její léčbě se prozatím, kromě ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů a slibných výsledků studií s donepezilem, nepodařilo dostatečně prokázat účinnost aktuálně dostupných terapií (Schneck, 2008).

Novinkou v klinické praxi jsou nové aplikační formy dostupných kognitiv (náplast, roztok), které zmírňují některé nežádoucí účinky, přičemž současně umožňují jednodušší podávání.

Nové perspektivy léčby

Možnosti léčby demencií jsou stále výrazně omezené. Ale např. u Alzheimerovy demence je aktuálně v různých fázích kolem 700 klinických studií zaměřených na její léčbu. Kromě výše zmíněných látek neprokázaly recentní studie efekt u cholinergních prekurzorů a muskarinových agonistů. Široká skupina látek s rozdílným mechanismem účinku (aniracetam, BMY21, piracetam, serin, cycloserin, besipiridin, milacemid, hydergin, idebon a další) byla klinicky testována s negativním výsledkem. Pouze jedna studie prokázala parciální benefit léčby cerebrolysinem (Ruther et al., 1994). Ze základních směrů v nových léčebných postupech je nutné uvést na prvním místě ovlivnění amyloidové kaskády, aktivní i pasivní imunoterapie a nové odlišné směry léčby.

Antiamyloidní terapie

Rozšíření znalostí patogeneze AD podnítl hledání nových léčebných postupů bližších kauzální terapii. Za pravděpodobný primární defekt u AD je považováno patologické ukládání β -amyloidu v mozcích pacientů. Beta-amyloid je tvořen chybným štěpením prekurzorového amyloidového proteinu enzymy β - a γ -sekretázou. Výzkum se proto zaměřil na ovlivnění této kaskády dějů. V roce 1999 Schenk et al. prokázal možnost zabránění vzniku neuritických plak tvořených β -amyloidem vakcínací. O rok později bylo dokázáno, že vakcína proti β -amyloidu nejenom zabraňuje vzniku neuritických plak, ale ovlivňuje i kognitivní dysfunkci (Morgan et al., 2000; Janus et al., 2000). Testování této látky (1792) však muselo být ve II. fázi klinických studií v roce 2002 zastaveno pro výskyt závažných nežádoucích účinků. U 6% léčených pacientů se rozvinula závažná postvakcinační encefalida. Další možností ovlivnění kaskády vedoucí k akumulaci β -amyloidu je inhibice enzymů zodpovědných za jeho produkci. Inhibitory β -sekretázy (látky s horší prostupností přes hematoencefalickou bariéru) a modulatory γ -sekretázy (některé z nich jsou deriváty nesteroidních antirevmatik) jsou již v závěrečných fázích klinického hodnocení. Vyznačují se relativně dobrou tolerancí a orální aplikací (Green et al., 2009; Ghosh et al., 2008). Negativním výsledkem skončila v roce 2008 rozsáhlá osmnáctiměsíční studie (tarenflurbil) u skupiny 1684 pacientů s AD. Neprokázala významné zlepšení paměti, kognitivních funkcí nebo schopnosti vykonávat běžné denní aktivity (Green et al., 2009).

Nadějně se jevila také myšlenka redukce amyloidového prekurzorového proteinu, jehož vadným štěpením β -amyloid vzniká. U této skupiny léků, jako jsou phenserin a deferoxamin, nebyl prokázán žádný klinický efekt (Venti et al., 2004). Testování aktivátorů α -sekretázy bylo založeno na předpokladu kompetitivního působení α -sekretázy s γ -sekretázou. Nízká hladina cholesterolu je asociována s vysokým stupněm aktivity α -sekretázy. Proto byla snaha využít statiny v léčbě AD jako její nepřímé aktivátory (Pogacic a Herrling, 2007; Kirsch et al., 2003). Určitý přínos byl opakovaně prokázán ve smyslu snížení incidence AD a redukce neuropatologických změn. Nejedná se ale zřejmě o léky s významným efektem pro léčbu AD (Hussain et al., 2008).

Stále více vědeckých přípoští, že hypotéza amyloidové kaskády potřebuje další úpravy. Každá genová mutace způsobující AD významně mění produkci amyloidu. V současné době je takových genů známo asi 100. Amyloid tedy

hraje významnou roli v etiopatogenezi tohoto onemocnění. Vzhledem k dosud neprůkazným výsledkům klinických zkoušek zůstává otázkou, zda bude směr antiamyloidní terapie účinnou strategií léčby.

Imunoterapie

V dnešní době je ve fázi klinického výzkumu nejméně 13 látek pro aktivní i pasivní imunizaci, včetně upravené původní látky (1792), bez neurotoxického potenciálu (Lemere a Masliah, 2010). Pasivní imunoterapie využívá principu zachování umělých hladin protilátek proti β -amyloidu (IgG). Látky jsou podávány i v infuzích a je u nich předpokládána vyšší efektivita u časných stadií AD mechanismem zabránění akumulaci β -amyloidu. Ve fázi klinických testů jsou například látky gantenerumab a solanezumab (Lemere a Masliah, 2010).

U tohoto směru léčby nás nutí k opatrnosti neznalost možných oddálených nežádoucích účinků těchto látek.

Další strategií pasivní imunizace jsou injekce intravenózního imunoglobulinu (dále jen IVIG). IVIG je směsí přirozených lidských imunoglobulinů včetně protilátek proti β -amyloidu. V pilotních studiích IVIG bránilo tvorbu β -amyloidu, napomáhaly jeho vylučování z mozku a chránily neurony před β -amyloidem zprostředkovanou toxicitou. IVIG nerozpoznávají chemické složení β -amyloidu, ale protilátky identifikují jeho špatné složení nebo terciální strukturu (tvar) a tak nechávají „zdravé“ molekuly intaktní (Whitehouse, 2008). Látka je nyní v závěrečné fázi klinických zkoušek, ale k jejímu běžnému užití v praxi bude přistoupeno až po dostatečné průkaznosti účinnosti této léčby (Lemere a Masliah, 2010).

Jiné perspektivní směry

Ovlivnění β -amyloidu může být dosaženo i nepřímo metodou plazmaferézy. První výsledky ukazují její pozitivní vliv na kognitivní funkce. Tato metoda je založena na předpokladu, že existuje dynamické equilibrium mezi poměrem amyloidu v likvoru a v periferní krvi. Mechanismus této léčby spočívá na jednoduchém zjištění, že snížení jeho hladin v periferní krvi vede ke snížení hladin v likvoru (Boada et al., 2009). Tento nový směr se jeví jako nadějný, ale praktickému širokému využití bude určitě bránit zejména procedurální složitost léčby (zajištění centrálního žilního přístupu, doba léčby, monitorace pacienta, personální zatížení).

PBT2 je další zajímavou sloučeninou, která zabraňuje agregaci β -amyloidu v mozku pacientů s AD za pomoci její inhibice působením zinku

a mědi. Klinické studie ukončené v roce 2008 ukázaly, že PBT2 redukuje hladiny β -amyloidu. Jedná se o jeden z fragmentů β -amyloidu, který je základní komponentou extracelulárních depozit amyloidu v mozku u AD (Holmes, 2008).

Zcela odlišným směrem vývoje výzkumu AD je také zjišťování odezvy na léčbu v závislosti na fenotypu (věk, propuknutí onemocnění, závažnost, dynamika) a genotypu apolipoproteinu E. Tento tzv. farmakogenomický přístup k léčbě slibuje lepší využití dosavadních dostupných farmak (Sampaio, 2006).

K dalším zkoumaným látkám s možností ovlivnění primárních mechanismů nebo sekundárních zánětlivých a degenerativních změn u AD patří antagonisté fosfodiesteráz, agonisté nikotinových receptorů, antagonisté receptorů pro konečné produkty pokročilé glykace, látky ovlivňující mitochondriální funkce a modulující zánětlivé reakce, vakcíny proti patologicky změněnému tau-proteinu a mnoho dalších (Jiráček, 2010).

Závěr

V současné záplavě nových informací a vědeckých poznatků je třeba kritického zhodnocení výsledků klinických studií. Za poslední desetiletí jsme zaznamenali několik zpočátku velmi slibných směrů vývoje léčby AD (inhibitory β -sekretázy, modulatory γ -sekretázy, imunoterapie). Dosavadní rozpačité výsledky klinických zkoušek nás pravděpodobně povedou k úplně novým směrům léčby. Tyto rozmanité přístupy zdůrazňují komplexnost AD a také samotného procesu stárnutí. Pochopení přirozeného stárnutí mozku může být nezbytné i pro pochopení příčin patologického stárnutí a kognitivní deteriorace. Současná hypotéza amyloidové kaskády nám dává určitou naději v možnosti kontrolovat průběh AD zabráněním tvorbě shluků fragmentů β -amyloidu, tvořících se během života chybným štěpením prekurzorového amyloidového proteinu. Nevyřešenou otázkou ale zůstává, proč četnost výskytu neuritických plak nekoreluje se symptomy nemoci a zda je to správný směr léčby. V blízké budoucnosti dojde pravděpodobně k podstatnému nárůstu incidence onemocnění demencí. Společně s lepšími možnostmi diagnostiky demencí tak bude větší tlak na efektivní a bezpečnou terapii. Zlepšením poznatků o mechanismech odpovědných za neurodegeneraci u AD lze předpokládat, že nová generace léčiv s neuroprotektivním či nemoc modifikujícím účinkem brzy doplní stávající symptomatickou léčbu. Rostoucí přímé a nepřímé náklady na léčbu znamenají, že AD je a bude pro systémy zdravotní péče v tomto století jednou z nejvíce zatěžujících chorob.

Literatura

1. Burns A, O'Brien J, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, Bullock R, Feldman H, Ford G, Knapp M, et al. on behalf of the BAP Dementia Consensus Group and British Association for Psychopharmacotherapy. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharm* 2006; 20: 732–755.
2. Boada M, Ortiz P, Anaya F, Hernández I, Muñoz J, Núñez L, Olazarán J, Roca I, Cuberas G, Tárraga L, Buendía M, Pla RP, Ferrer I, Páez A. Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer's disease: use of human albumin in plasma exchange as a novel approach for Abeta mobilization. *Drug News Perspect* 2009; 22: 325–339.
3. Ghosh AK, Kumaragurubaran N, Hong L, Koelsh G, Tang J. Memapsin 2 (beta-secretase) inhibitors: dug development. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 121–131.
4. Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, Zavitz KH. Tarenflubril Phase 3 Study Group. Effect of Tarenflubril on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302: 2557–2564.
5. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal J, Zotova E, and Nicholl JAR. Long-term effects of A-beta42 immunization in Alzheimer's disease: Follow-up of a randomized, placebo-controlled Phase 1 trial. *Lancet* 2008; 372(9634): 216–223.
6. Hussain HM, Zakria M, Arshad AR. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* 2008; 71: 2019–2020.
7. Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, Chishti MA, Horne P, Heslin D, French J, Mount HT, Nixon RA, Mercken M, Bergeron C, Fraser PE, St George-Hyslop P, Westaway D. A β -peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979–982.
8. Jirak R. A new advancements in the biological therapy of dementias. *Psychiatr pro praxi* 2010; 11: 143–144.
9. Kaduszkiewicz Z, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomized clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321–327.
10. Kirsch C, Eckert GP, Koudinov AR, Müller WE. Brain cholesterol, statins and Alzheimer's Disease. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(Suppl 2): S113–S119.
11. Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 108–119.
12. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, Duff K, Jantzen P, DiCarlo G, Wilcock D, Connor K, Hatcher J, Hope C, Gordon M, Arendash GW. A β -peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 982–985.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE clinical guideline 42, Dementia November 2006.
14. Pogacic V, Herring P. List of drugs in development for neurodegenerative diseases. *Neurodegener Dis* 2007; 4: 443–486.
15. Rütther E, Ritter R, Apecechea M, Freytag S, Windisch M. Efficacy of the peptidergic nootropic drug cerebrolisin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 32–40.
16. Sampaio C. Alzheimer's disease: disease modifying trials. Where are we? Where do we need to go? A reflective paper. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 113–115.
17. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173–177.
18. Schneck MJ. Vascular dementia. *Top Stroke Rehabil* 2008; 15: 22–26.
19. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. *JAMA* 2004; 291: 317–324.
20. Venti A, Giordano T, Eder P, Bush AI, Lahiri DK, Greig NH, Rogers JT. The Integrated Role of Desferrioxamine and Phenylserine Targeted to an Iron-Responsive Element in the APP-mRNA 5'-Untranslated Region. *Ann N York Acad Sci* 2004; 1035: 34–48.
21. Whitehouse PJ. *The Myth of Alzheimer's*. St. Martin's Press, 2008.

Článok doručen redakci: 25. 10. 2010

Článok prijat k publikaci: 5. 1. 2011

MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika, LF UK a FN
Nezvalova 265, 500 05 Hradec Králové
valismar@seznam.cz



Presvedčte sa na vlastné oči, o čom píšú vaši kolegovia

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Neurológia
PRE PRAX

**BONUS PRE
PREDPLATITEĽOV**

VIDEOKAZUISTIKY

Porovnajte svoje skúsenosti na www.neurologiepropraxi.cz

Aktuálne na www.neurologiepropraxi.cz videozáznamy ku kazuistikám:

- Klasická forma Huntingtonovy nemoci manifestovaná asymetrickým parkinsonským syndromem s rigiditou odpovídající na levodopu (*Neurol. prax* 2009; 1: 50–53)
- Zriedkavé lyzozómové ochorenie – Niemannova-Pickova choroba typ C (*Neurol. prax* 2009; 10 (6): 377–378)
- Paroxyzmální alien hand syndrom nebo RINCH u epilepsie frontálního laloku (*Neurol. prax* 2010; 11 (1): 64–68)
- Psychogenní neepileptické záchvaty u dospělých (*Neurol. prax* 2010; 11(3): 158–161)
- Video-EEG v diferenciální diagnostice neepileptických záchvatových stavů (*Neurol. prax* 2010; 11(3): 162–165)
- Vývoj funkcionálního tremoru v rámci organického psychosyndrómu (*Neurol. prax* 2010; 11(6): 422–424)

Pokiaľ chcete aj vy mať možnosť vidieť zaujímavé videá ku kazuistikám, staňte sa predplatiteľom časopisu Neurológia pre prax.