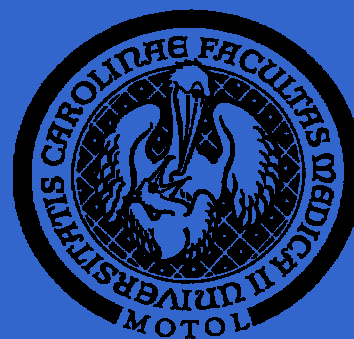
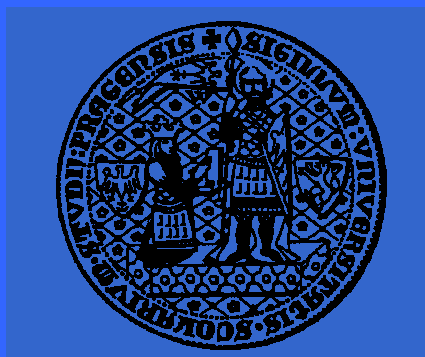


Léčba kognitivní poruchy a demence – novinky ve výzkumu

Doc. MUDr. Jakub Hort, PhD.
Neurologická klinika UK, 2.LF a FN Motol



Neurologická klinika UK 2. LF a FN Motol Centrum pro kognitivní poruchy



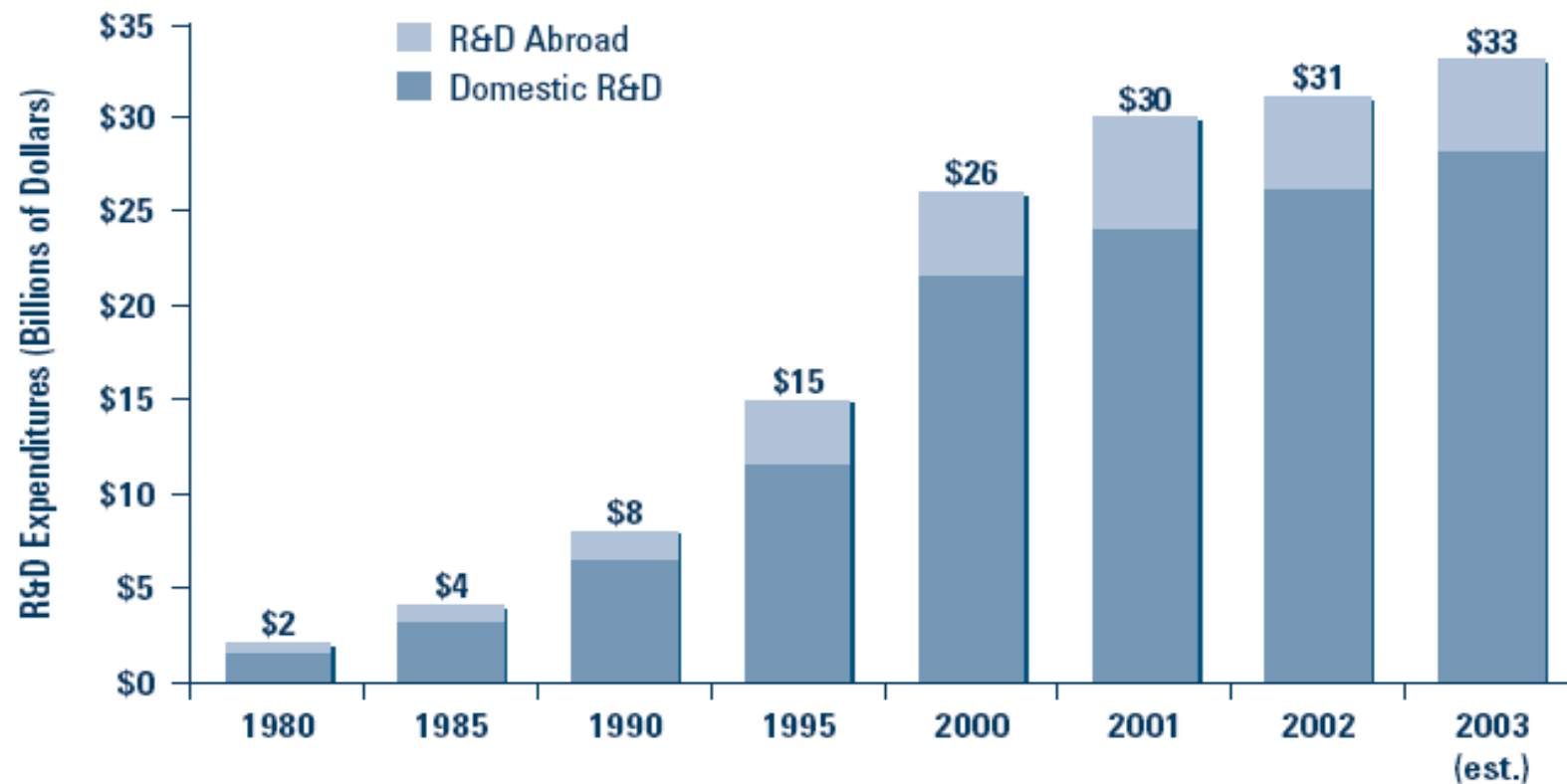
Vývoj nového léku

- velká investice / velké riziko
 - nový lék = 850 mil USD, 7-10 let, 1:10.000
- v roce 2005 investováno do výzkumu nových léků.....32 mld USD
- mnoho léků staženo z trhu
 - mibefradil, cerivastatin
 - tacrin, tolcapon, rofecoxib

Rostoucí investice do výzkumu

Figure 1.3

Research and Development Continues to Grow



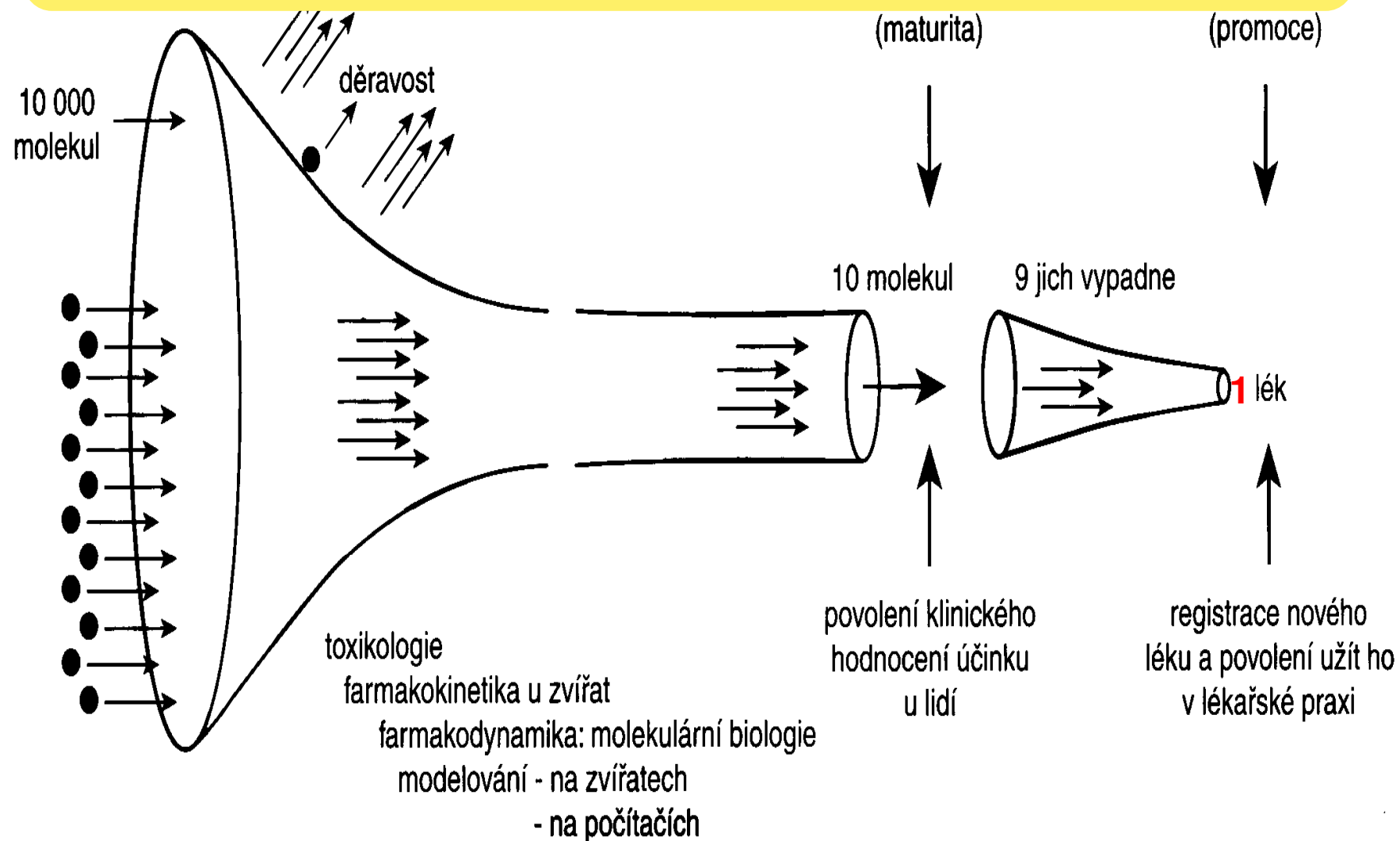
Vývoj léku

Originální firma

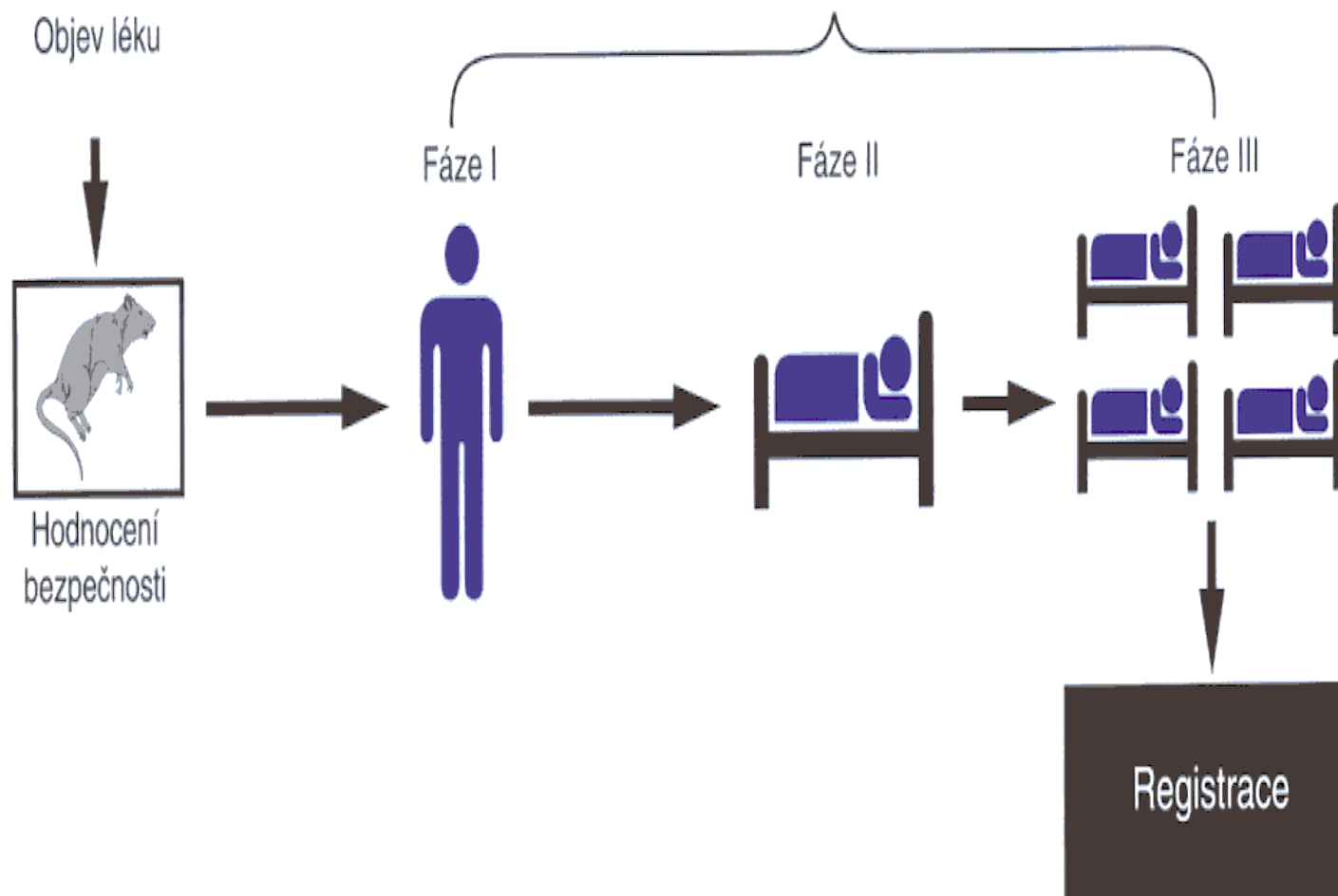
Generická firma

klinické studie fáze I–IIIa	X	průkaz bioekvivalence – 1 studie (shoda farmakokinetiky 80 – 125%)
tisíce pacientů	X	30 zdravých (mladých) dobrovol.
roky vědecké práce	X	měsíce vědecké práce
nový lék	X	generický lék
miliardy US\$	X	nízké náklady

10 000 molekul na 1 lék



Klinické studie

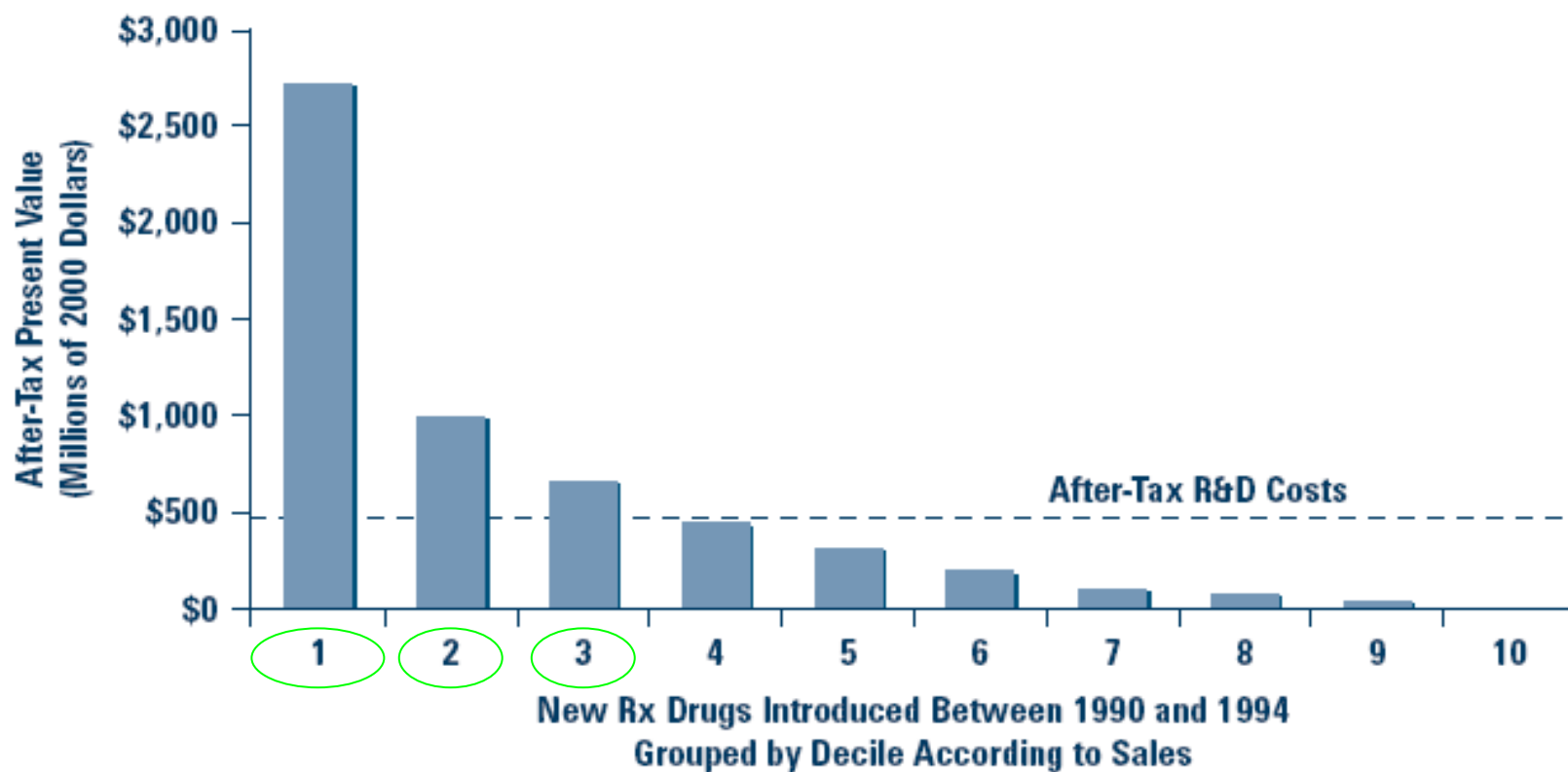


Náklady na jednotlivé fáze vývoje léku

(dollar figures in millions)

Function	Dollars	Share
Prehuman/Preclinical	\$10,481.6	33.8%
Phase I	1,490.2	4.8
Phase II	2,968.1	9.6
Phase III	6,286.4	20.2
Approval	2,455.0	7.9
Phase IV	3,855.2	12.4
Uncategorized	3,493.7	11.3
TOTAL R&D	\$31,012.2	100.0%

**Pouze 3 z 10 nových léků uvedených na trh
vydělá více než bylo vloženo**



Originály a generika

Vývoj a inovace

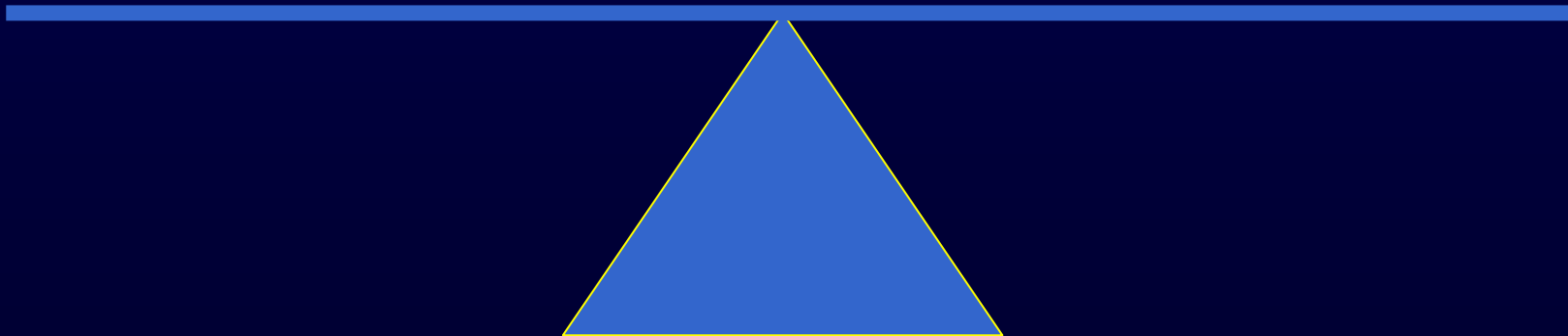
Vysoké riziko

Návratnost investice?

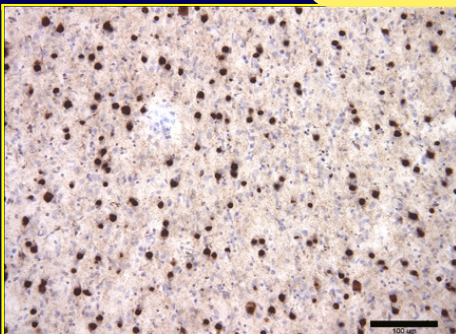
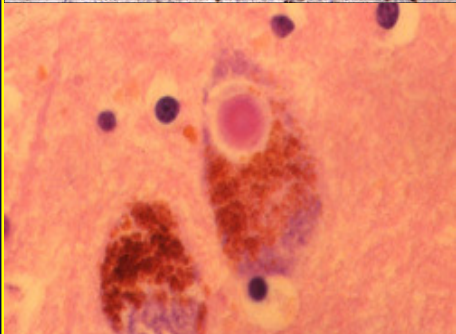
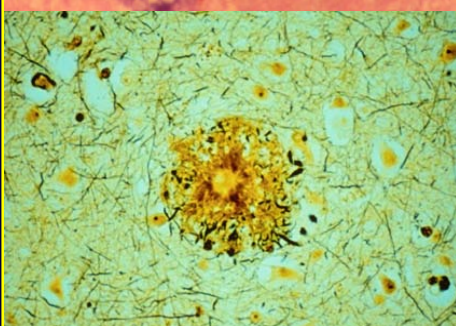
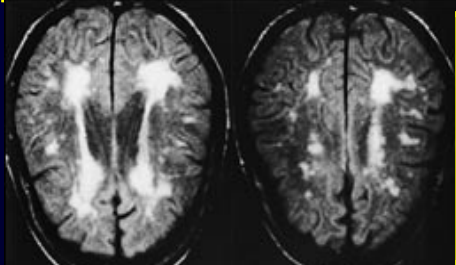
**Zlevnění a zvýšení
dostupnosti léčiv**

Nízké riziko

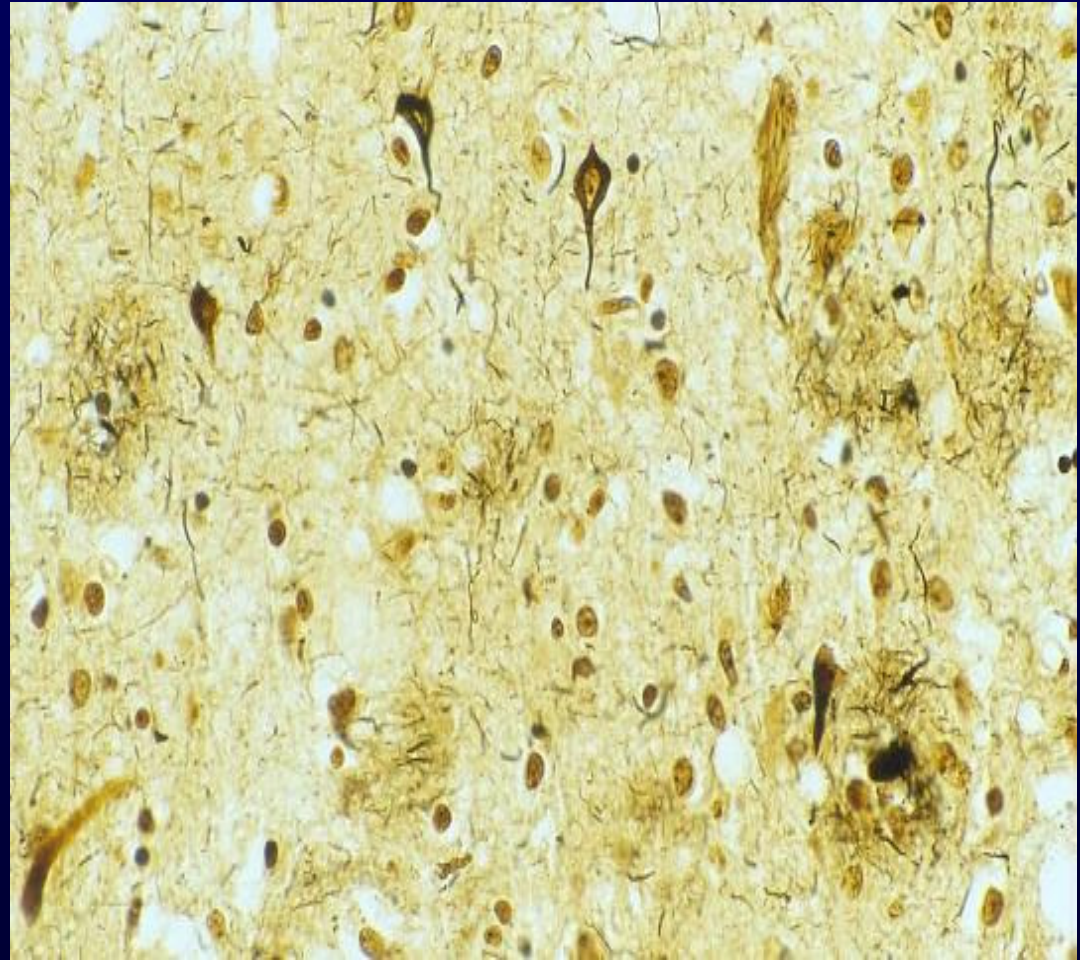
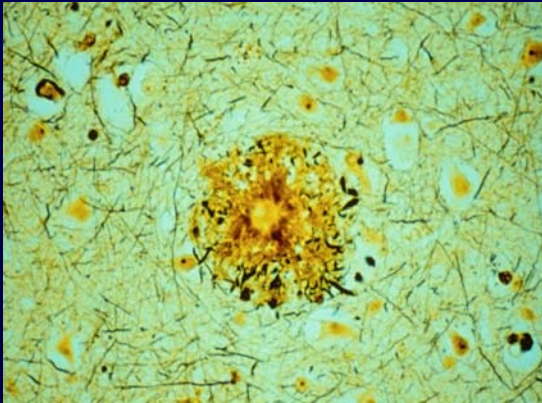
Predikovatelný výnos



Ne každá demence je Alzheimerova choroba

	Frontotemporální demence 5-10%	F	Exekutivní dysfunkce <i>desinhibice, apathie</i>
	Parkinson Lewy body 10-20%	kmen, BG kůra P, O	Visuokonstrukt. <i>Halucinace</i> <i>Kolísání stavu</i> <i>parkinsonismus</i>
	Alzheimerova choroba 50-70%	T, P	Episodická paměť
	Vaskulární demence 5-10%	kůra F, T, P, O subkortikální	Vícečetné defekty Časté exekutivní dysfunkce

Čím kauzálnější léčba, tím menší trh



Patologie ACH – amyloidové plaky + klubka z tau proteinu

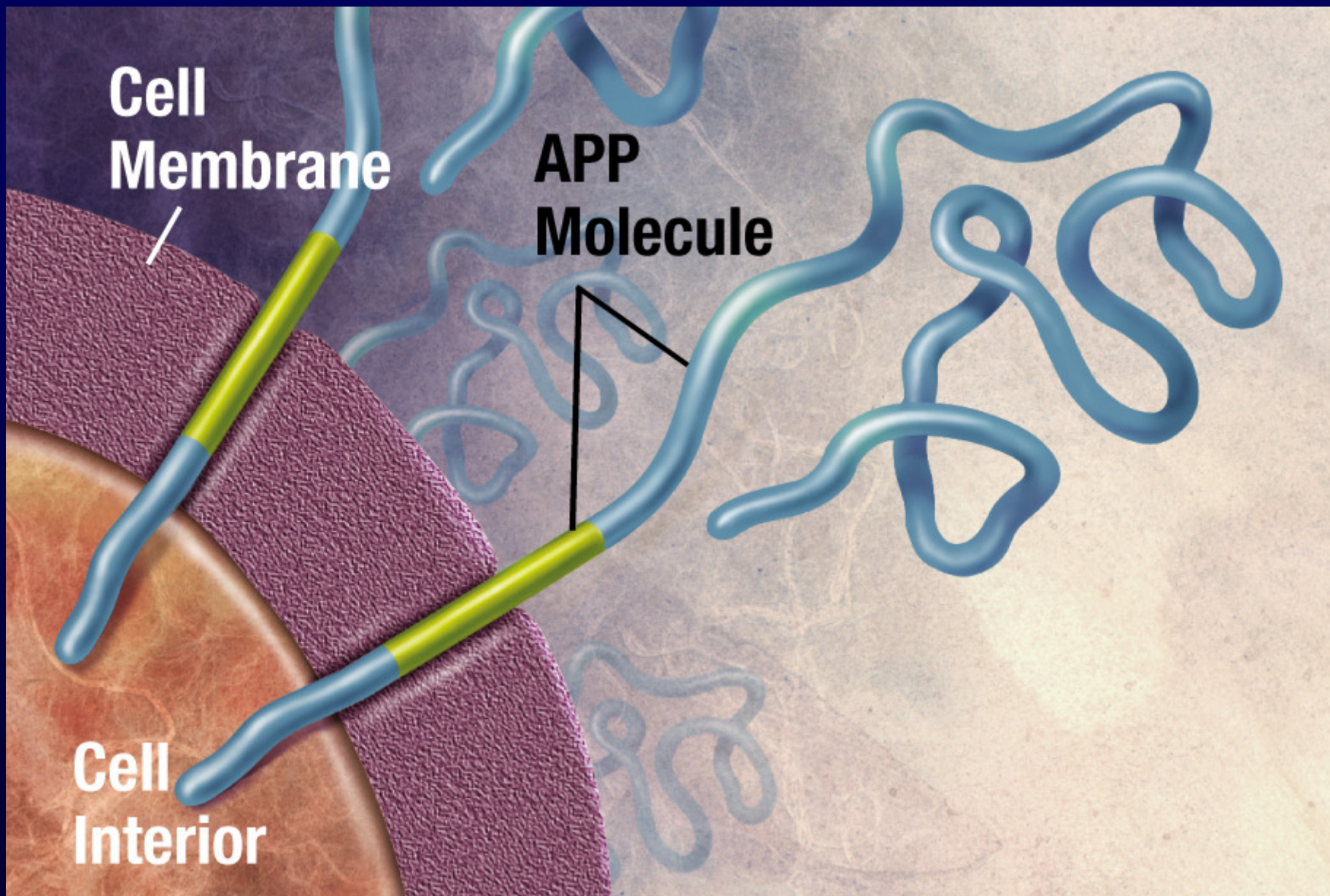
Zkouší se anti-amyloidové postupy

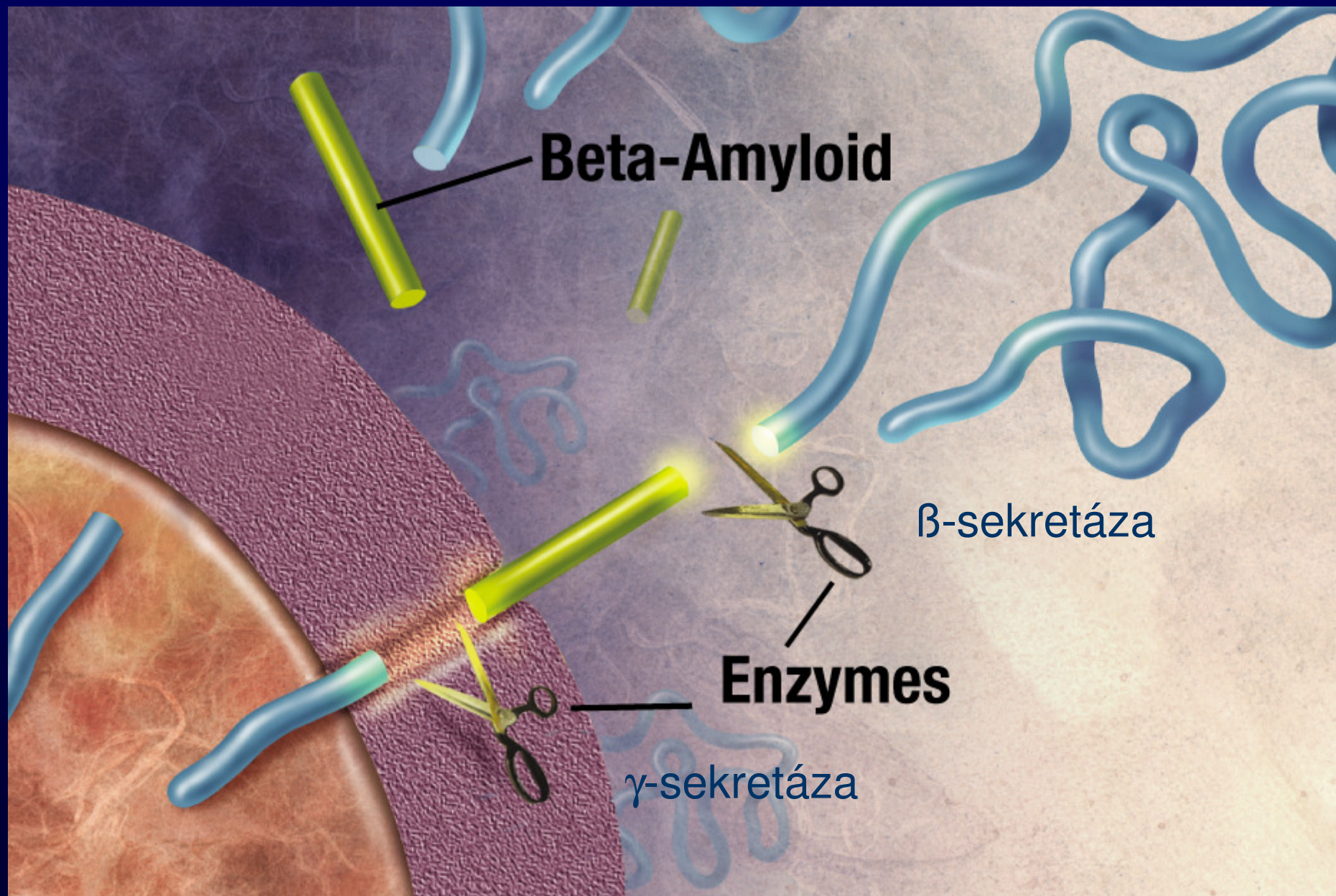
- Zabránění shlukování amyloidu
- Inhibitory gama sekretasy, beta sekretasy
- Vakcinace proti beta-amyloidu
- Pokud mají léky fungovat musejí se podávat dříve + správným pacientům (nová dg. kriteria)

**Cell
Membrane**

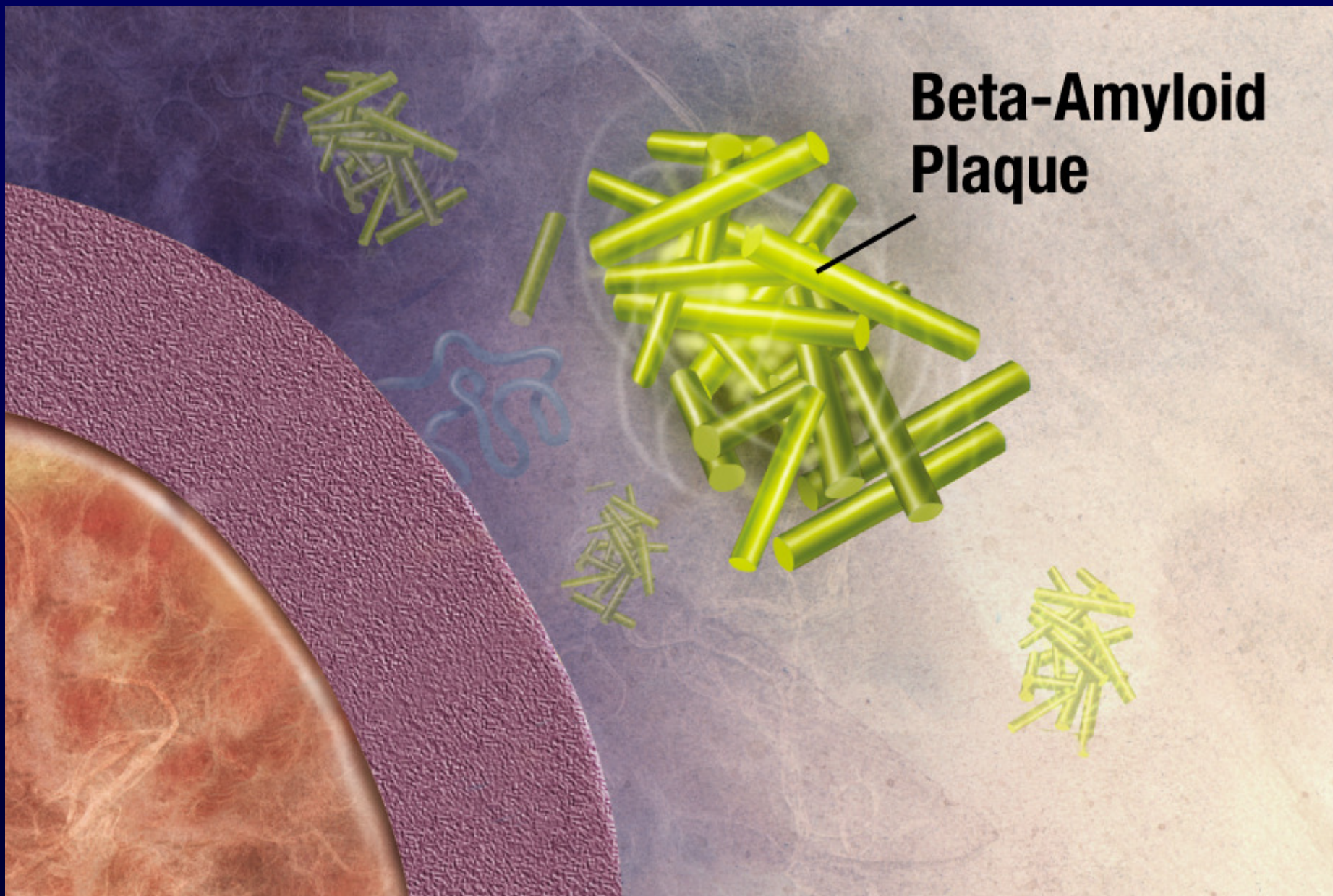
**APP
Molecule**

**Cell
Interior**





**Beta-Amyloid
Plaque**

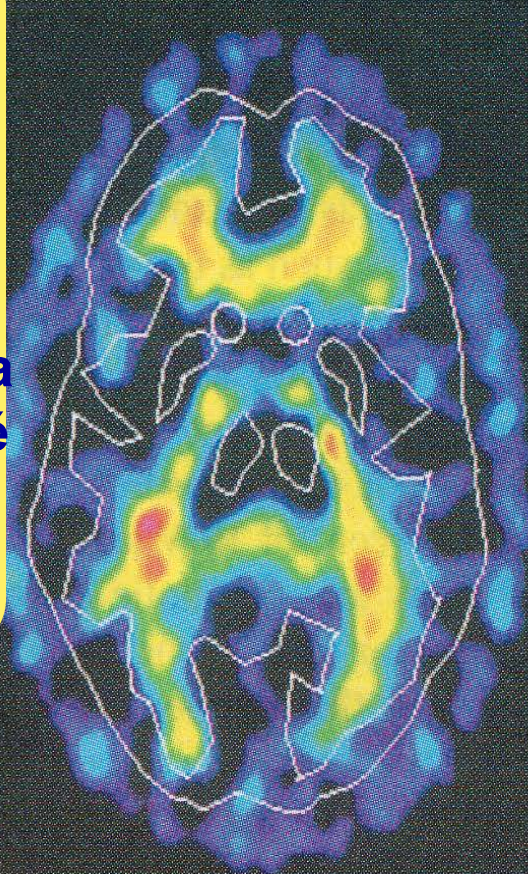


Pittsburská substance - PIB PET

(derivát benzothiazole-analínu, který se silně váže na amyloid $A\beta$).

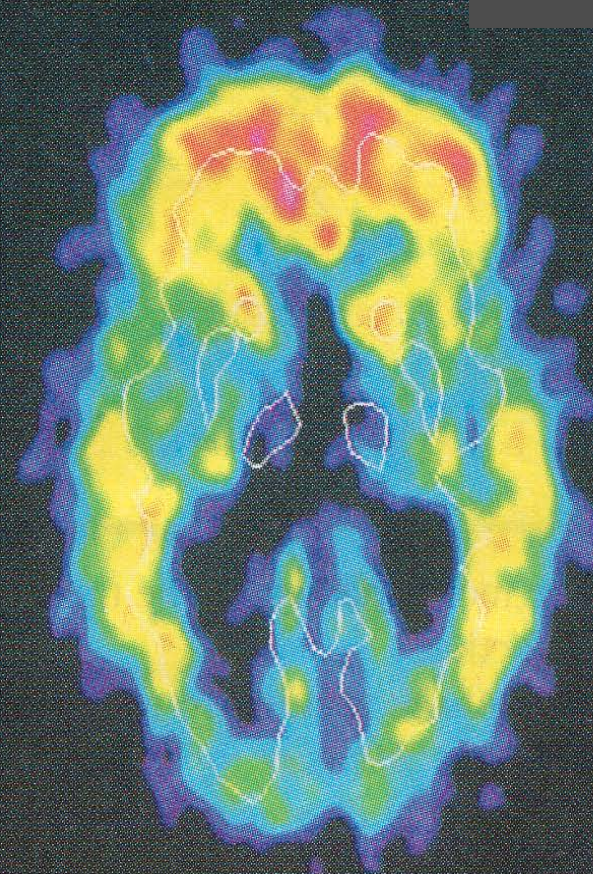
Kontrola

žádná aktivita
v šedé hmotě



**Počínající
Alzheimer**

velká aktivita
v šedé hmotě

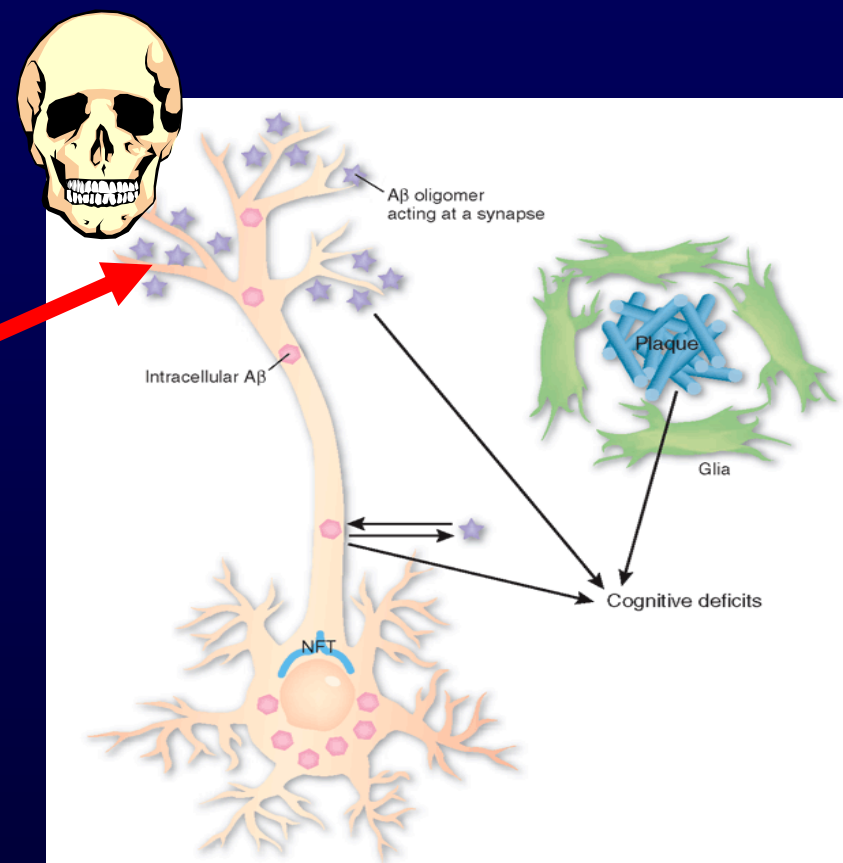
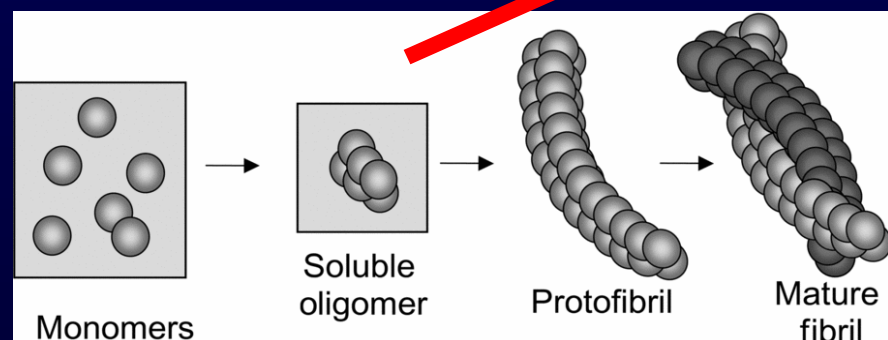


Co je špatně s původní hypotézou?

- Amyloid časně i ve F oblastech
- Amyloid i u „zdravých“ lidí
- Selhala řada studií s léky proti amyloidu
- Nálezy korelují s množstvím tau - proteinu
- Možné vysvětlení: oligomery

Nebezpečné oligomery !

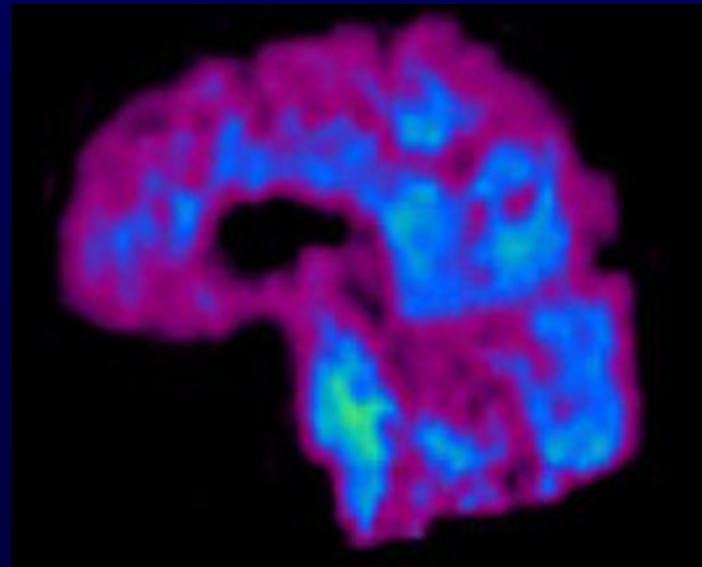
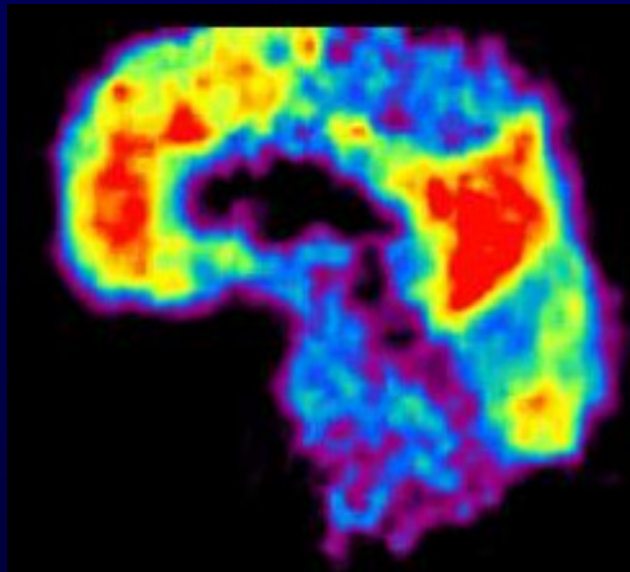
Oligomery – zhoršují LTP, vazba na NMDA, inzulinové receptory, dendritické trny, zhoršování paměti, zvyšují oxidační stres, buněčná smrt



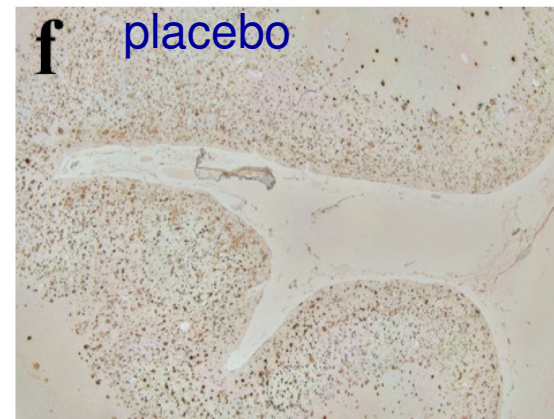
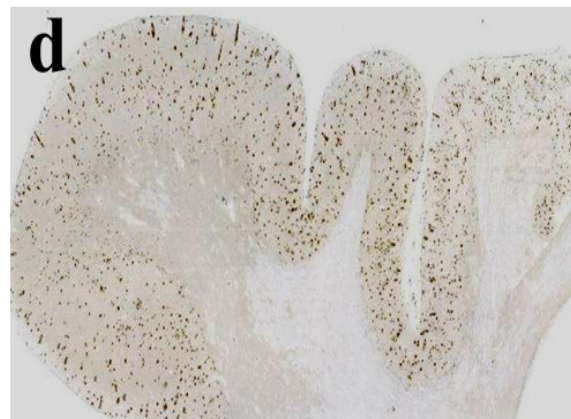
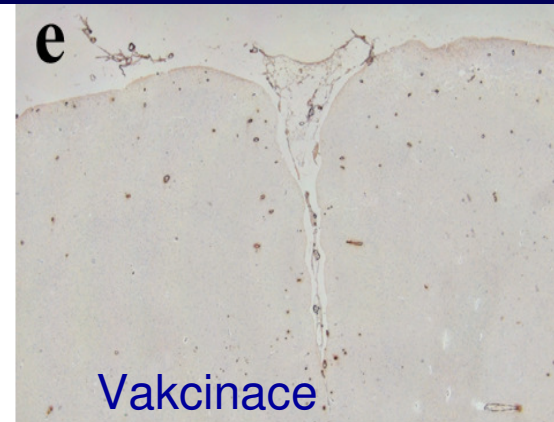
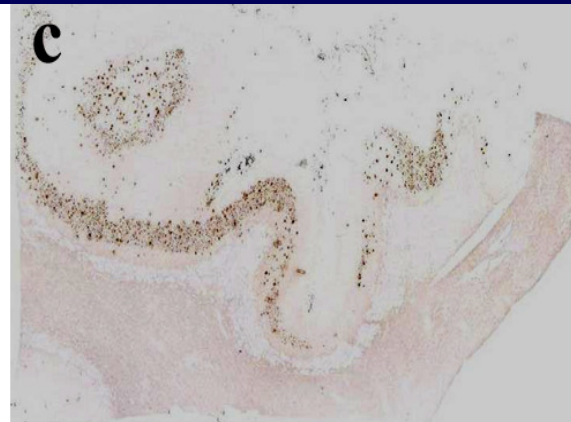
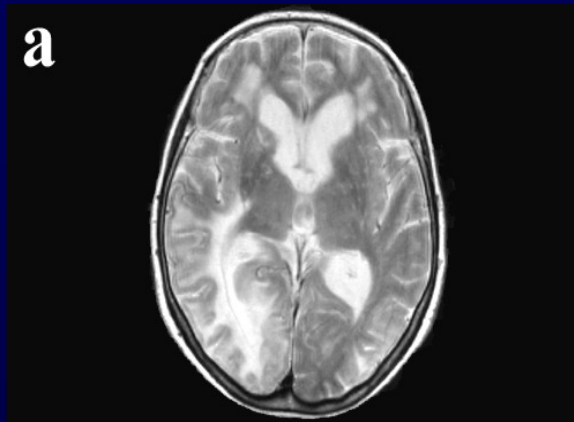
APP – monomery – **oligomery**- fibrily-plaky

Fibrilární formy – ochranný vliv, prefibrilární formy (oligomery) škodí

Imunizace - úzdrava

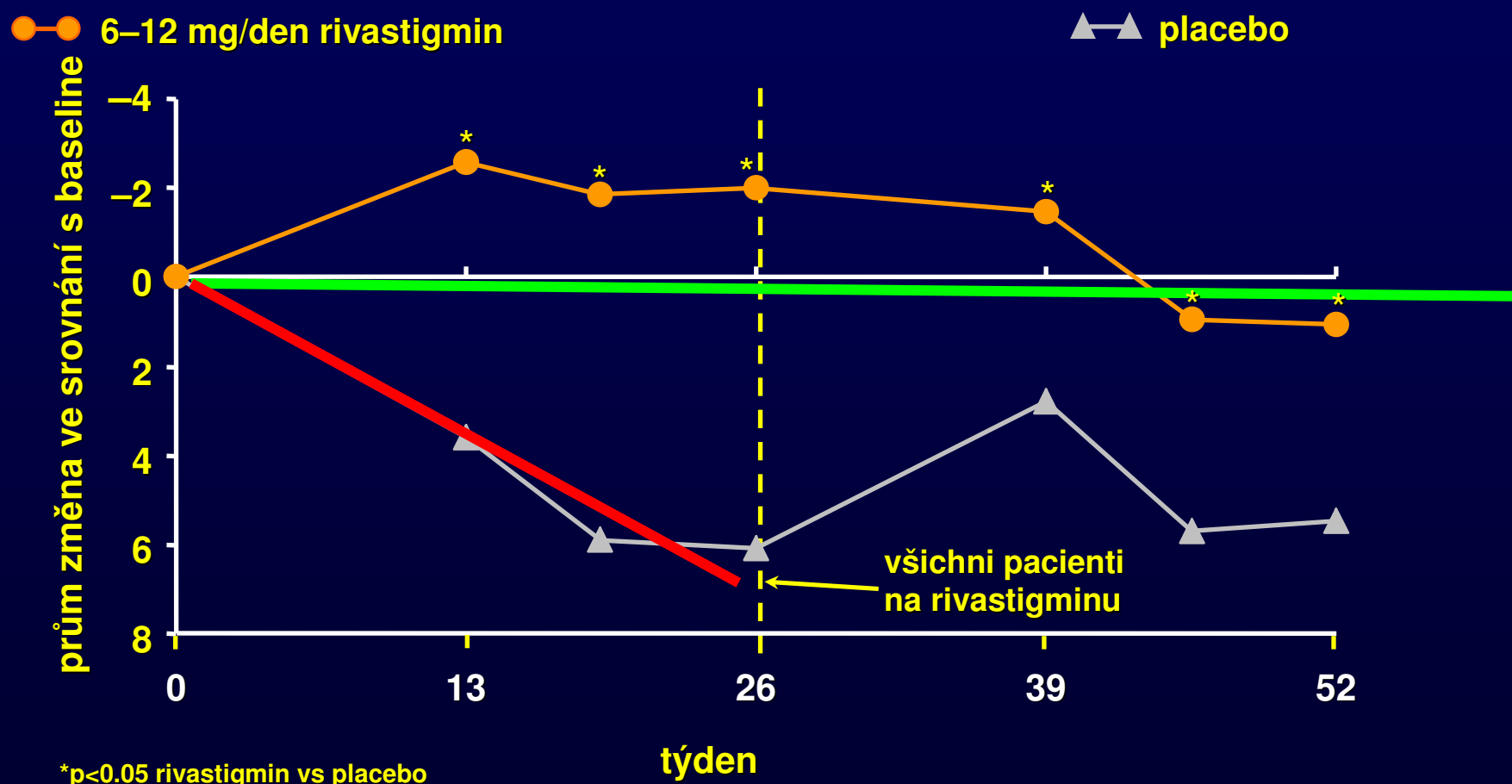


Imunizace



Těžká Alzheimerova choroba

– rivastigmin – dlouhodobá účinnost



Mírná kognitivní porucha (MCI)

normální stárnutí
(benigní stařecká zapomětlivost)



testy paměti
1.5 SD

MCI

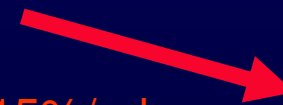


15%/rok
nesoběstační

demence



Kteří to jsou?

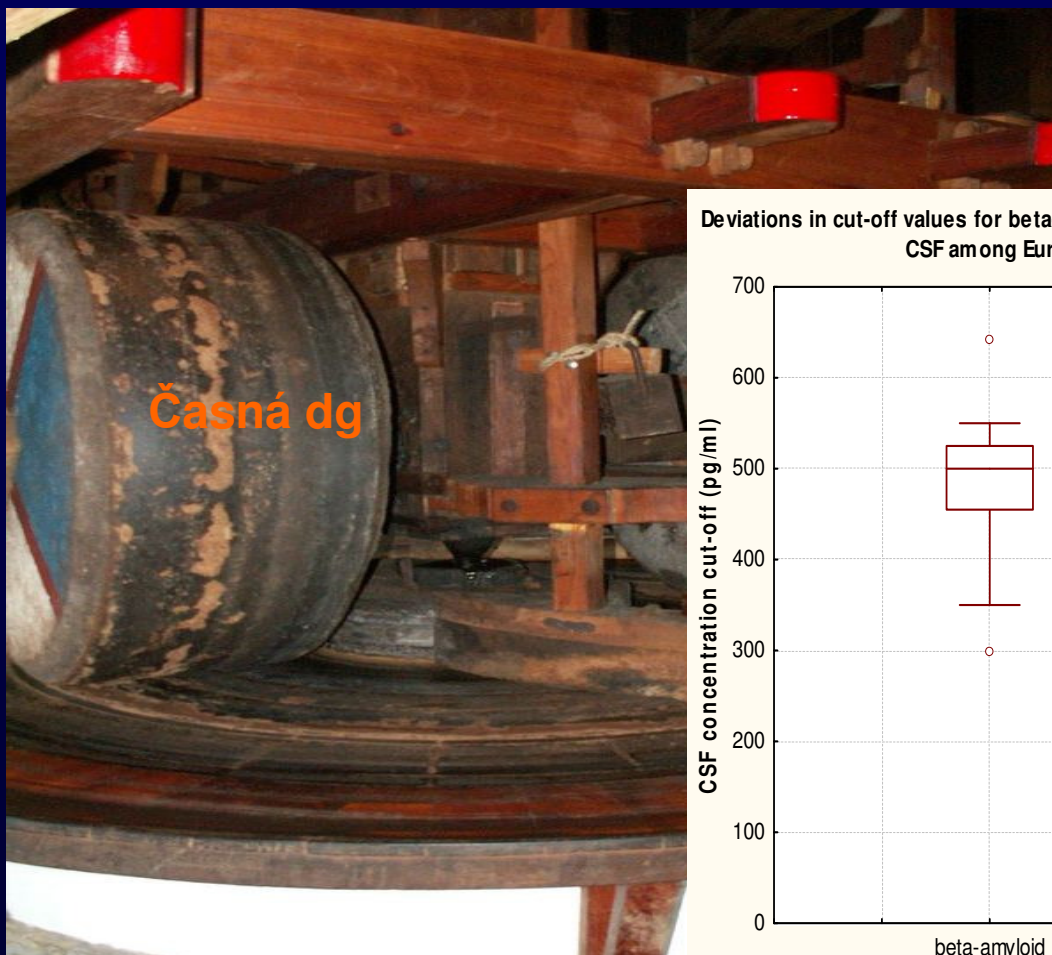


Kral, 1962

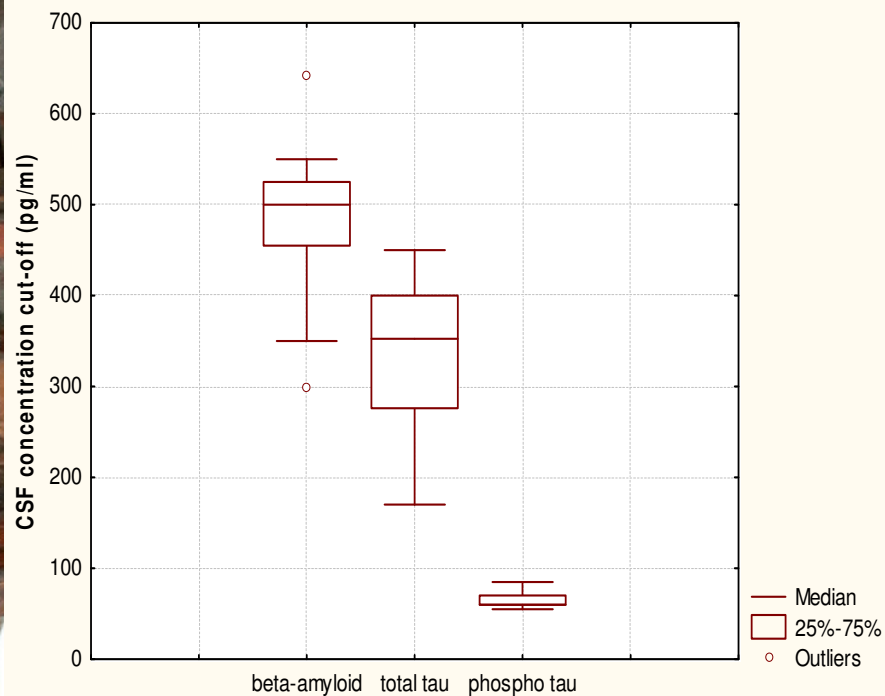
Petersen, 2001

Mc Khann et al, 1984
Dubois et al, 2007

Vývoj nových léků na ACH



Deviations in cut-off values for beta-amyloid, total tau and phospho tau in CSF among European countries



Již jsou na trhu v jiné indikaci:

dimebon

Ruské antihistaminikum



rosiglitazon

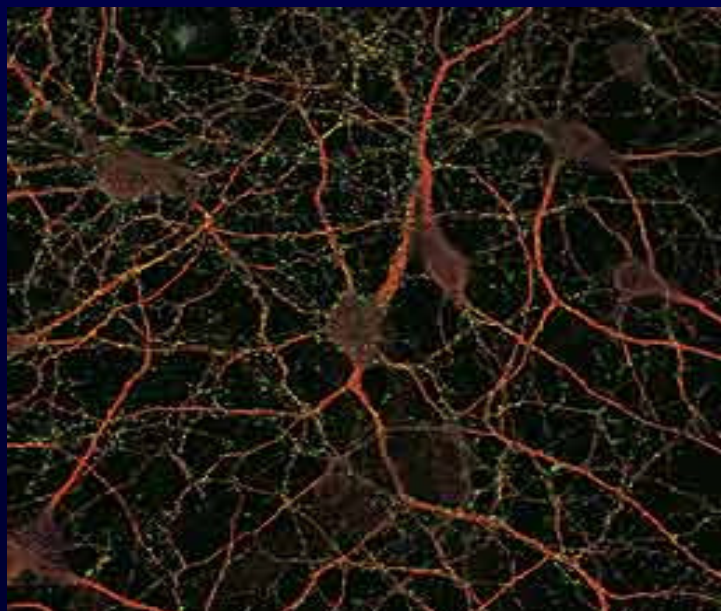
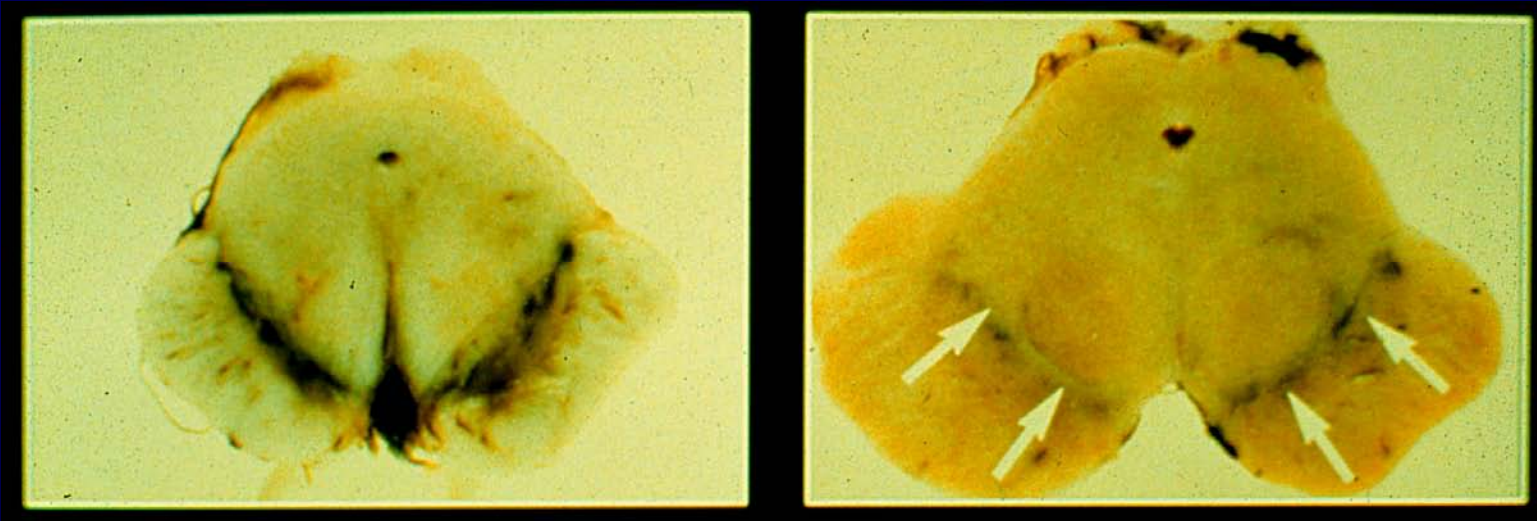
- pacienti s ACH mají poruchu inzulinové rezistence
- studie s rosiglitazonem ukázali že lepší responderi jsou ApoE4 negativní
- U ApoE4 negativních funguje lépe i vakcinace

IVIG

Kmenové buňky?

- V budoucnu potenciálně výhodné při postižení specializované a malé populace buněk

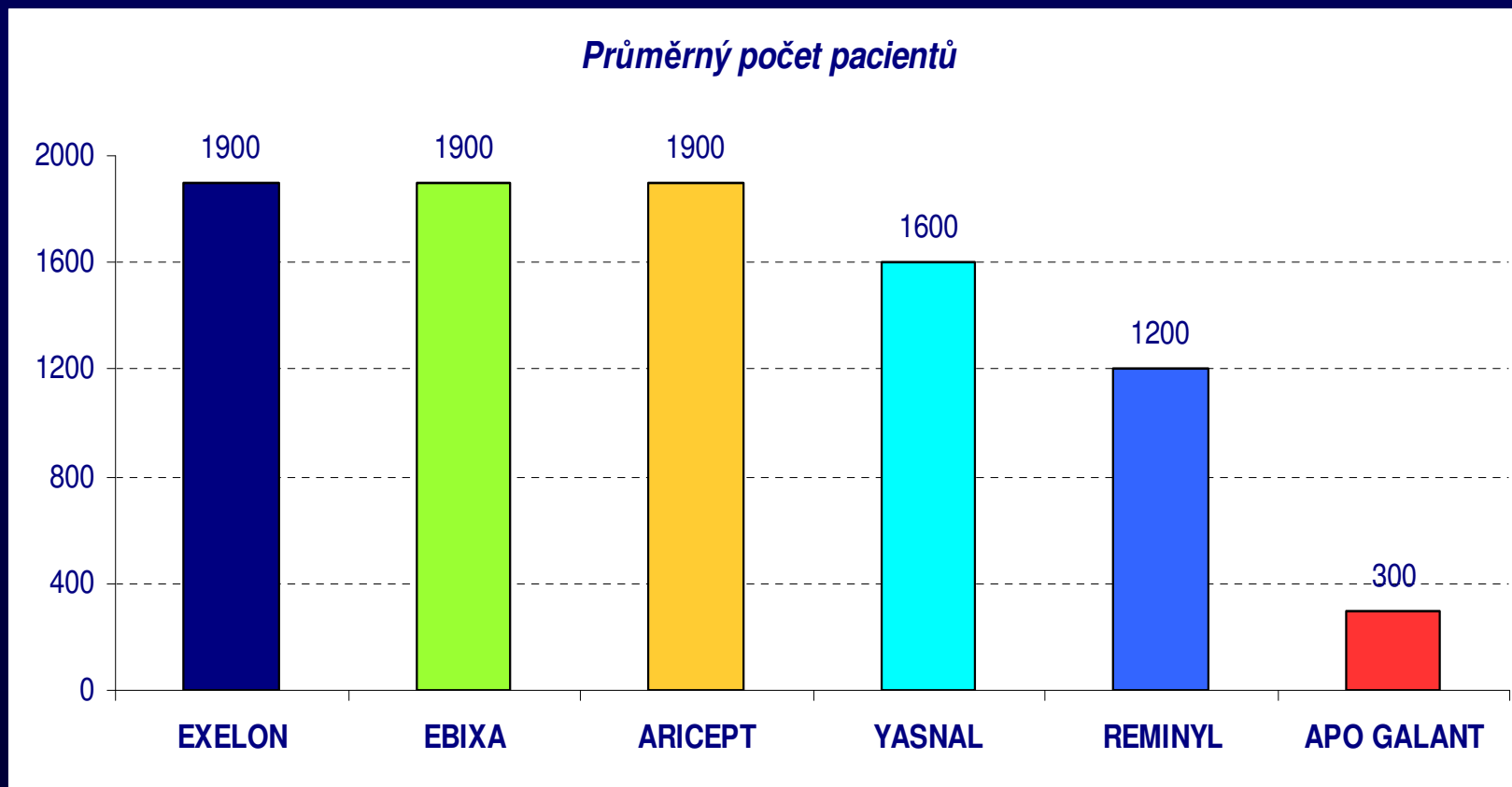
Možné cíle.....



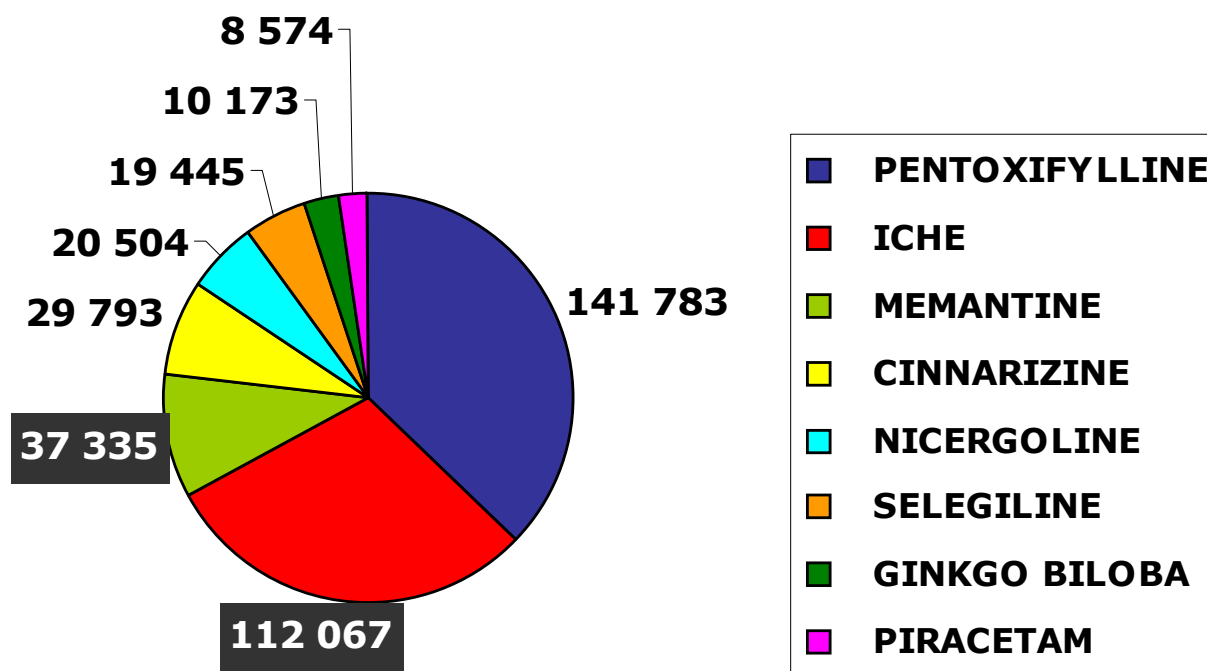
Současné možnosti léčby

- Nejlepší výsledky - inhibitory acetylcholinesterázy (Aricept, Exelon, Reminyl),
- odlišný mechanismus **memantine** (Ebixa)
- Tato léčba:
 - 1/dokáže oddálit nejzávažnější stadia onemocnění
 - 2/ oddálit umístění do ústavu
 - 3/ snížit zátěž pečovatелů
 - 4/ zlepšit paměť, zlepšit poruchy chování

V ČR aktuálně léčeno 8800 pacientů



Spotřeba léčiv, používaných k léčbě demence za rok 2007 v (000) Kč



Pouze přípravky vydané na předpis v roce 2007

Jaké vylepšení je možné nabídnout již dnes?

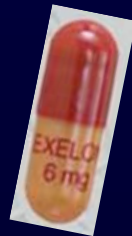
- Nedávat nootropika a vasoaktiva!
- EGb možný efekt má
- inhibitory – zvýšení dávky?
- Add on medikace memantin + inhibitor
- Důležitost inhibitorů i po vysazení memantinu!
- Compliance
 - galantamin - Reminyl 1x denně, vs. Apo-galant
 - náplasti rivastigmin

Nové lékové formy

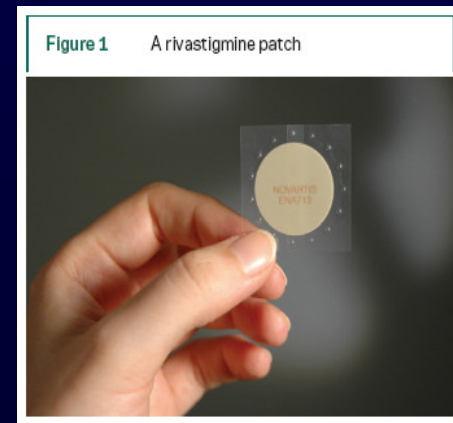
- Starší lidé
 - **polymorbidita + polypragmazie = vyšší riziko vzniku nežádoucích účinků, lékových interakcí, nespolupráce při léčbě, ...**

- Rivastigmin

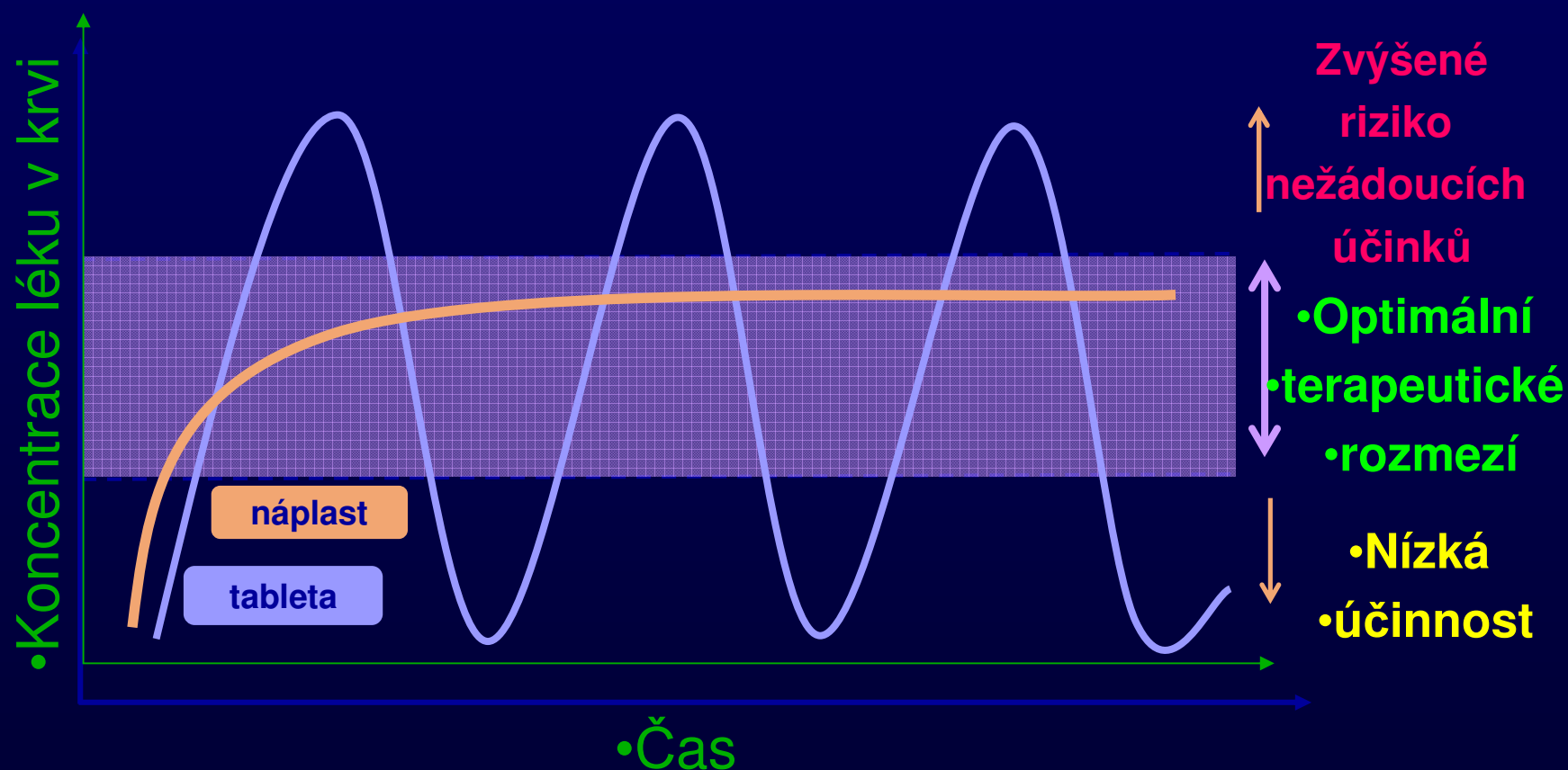
– **tobolky:**



náplast:



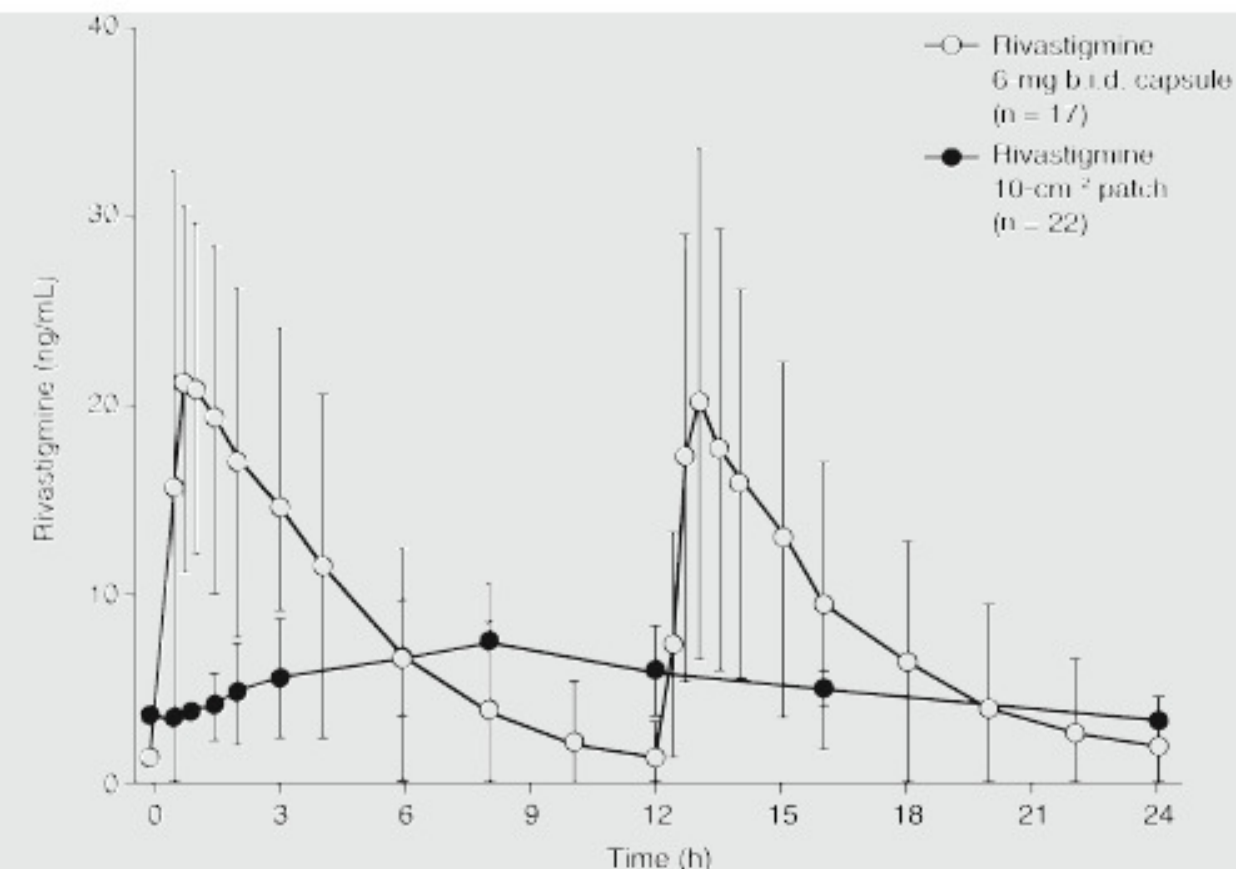
Náplast'ové lékové formy – farmakokinetika



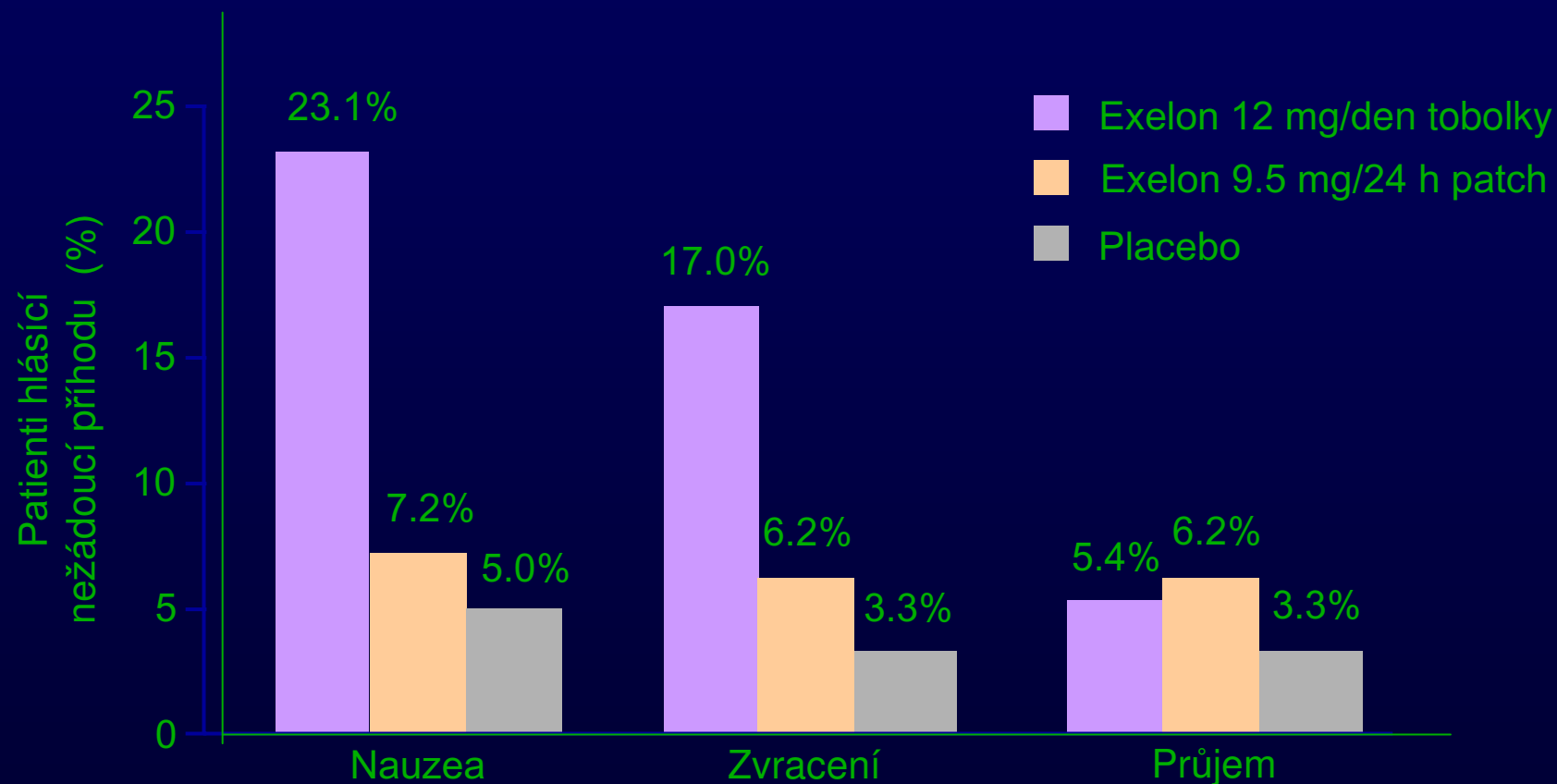
- Používají se i v jiných indikacích (opiáty, antikoncepce, odvykání kouření, ...)
- obcházejí GIT trakt a neuplatňuje se „efekt prvního průchodu játry“
- snadná aplikace, compliance, ...

Exelon transdermální náplast - farmakokinetika

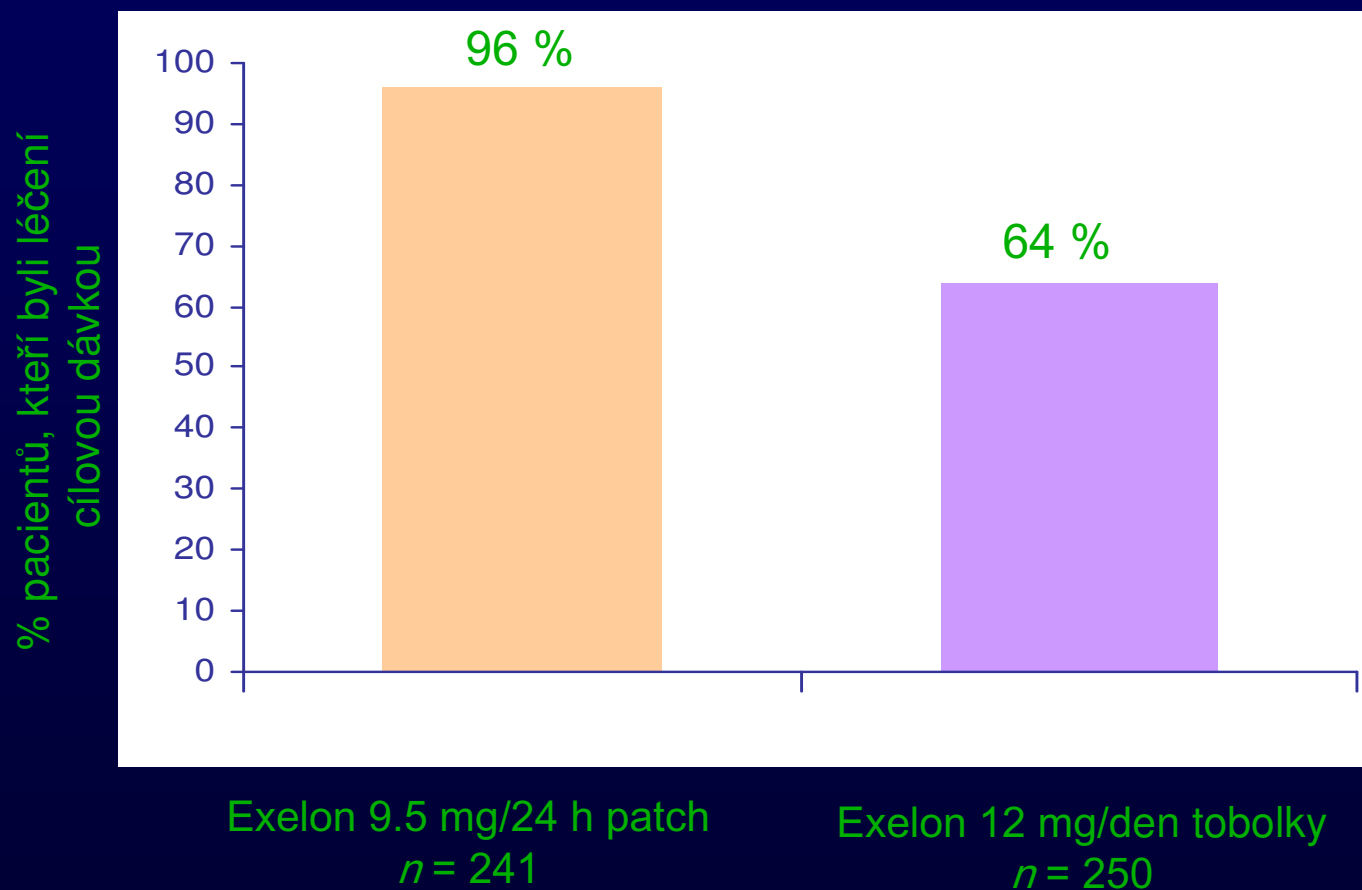
Rivastigmine mean (SD) plasma concentration after 10-cm² patch or 6-mg BID capsule application



Časté GIT nežádoucí účinky X náplast srovnatelná s placebem

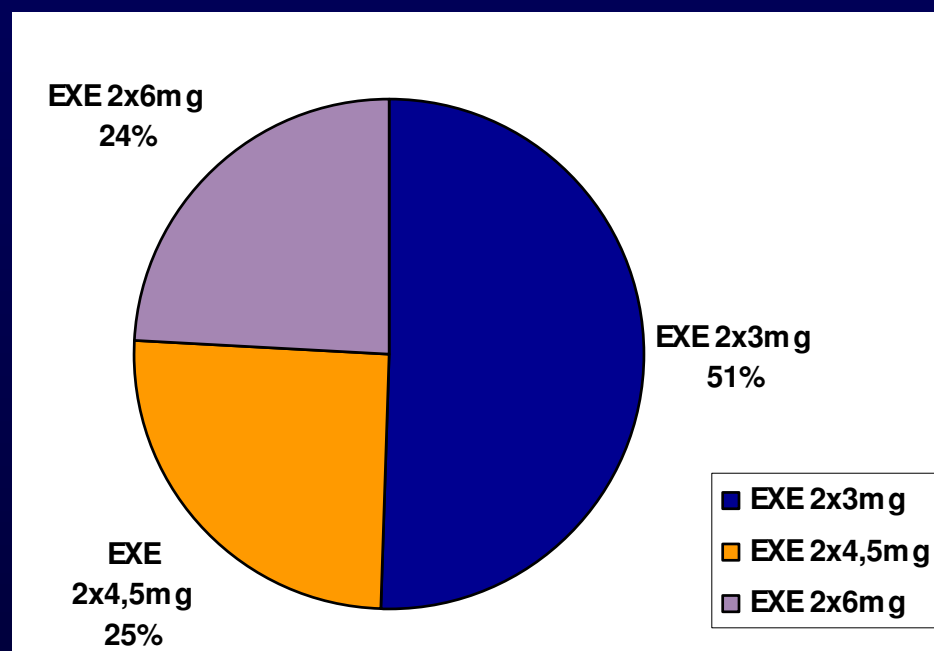


Užívání maximálních dávek



Sadowsky C, et al., poster, ANA, říjen 2007

Pacienti léčení EXELONEM v ČR



**U $\frac{3}{4}$ pacientů
je potenciální
možnost
zvýšení dávky
(a tím účinnosti)
při použití náplasti**

závěr

- Alzheimerova choroba není dg. per exclusionem
- Hlavním problémem je beta-amyloid (oligomery)
- Nové léčebné přístupy jsou na dosah, je však třeba začít léčit pacienty v časnějším stadiu
- (nová diagnostická kritéria)
- Snaha optimalizovat a zlepšit v současnosti dostupné možnosti léčby (náplasti)