

Farmakoterapie demencí

**Robert Rusina
Neurologická klinika FTN a IPVZ**

Demence

- A každodenní aktivita (ADL)
- B poruchy chování (behaviour)
- C kognice (cognition)

Cholinergní hypotéza

- Degenerativní procesy v hloubi předního mozku
 - **Poruchy paměti**
 - Pokles aktivity Ach
 - Ovlivnění aktivity AChE
-
- The diagram consists of four bullet points. An orange arrow points from 'Degenerativní procesy v hloubi předního mozku' to 'Ovlivnění aktivity AChE'. A red arrow points from 'Ovlivnění aktivity AChE' to 'Poruchy paměti'.

Škály hodnocení - FDA

Hodnocení účinnosti léku:

kognitivní funkce i soběstačnost
důraz na porovnatelnost studií

- **ADAS** Alzheimer's Disease Assessment Scale
- **CGIC** Clinical Global Impression of Change Scale
- **CIBIC** Clinician Interview-Based Impression of Change

Farmakoterapie AN

Vitamín E, Selegilin

není signifikantní rozdíl
v ADAS skóre vůči
placebu

**oddálí
institucionalizaci o
6-8 měsíců**

Pentofyllin, Ginkgo

**zlepšení o 2-3%
ekvivalentu ADAS**

CGIC nezměněn ve
srovnání s placebem

Inhibitory AChE

Zlepšení ADAS skóre o 1,9-5,4%
skóre CGIC/CIBIC zlepšeno o 4-6%

Donepezil, Rivastigmin, Galantamin

Časná stadia AN – ovlivnění kognice

Pozdní stadia AN – ovlivnění BPSD a soběstačnosti

Kognitiva – délka účinku

Účinnost při podávání krátkodobém i dlouhodobém

- **6 měsíců** (Raskind 2000)
- **1 rok** (Winblad 2001)
- **2 roky** (Grossberg 2001)
- **38 měsíců** (Rogers 2000)

Kognitiva – stadium AN

Účinnost v časných i pozdních stadiích nemoci

- **časná** MMS 21-26 (Seltzer 2001)
- **středně pokročilá** (Rogers 1998, Raskind 2000, Doraiswamy 2003)
- **pokročilá** MMS 5-17 (Feldman 2001, Gauthier 2002, Winblad 2006)

U pacientů v domácím prostředí i institucionalizovaných

- **hospitalizovaní** (Cummings 2000)
- **doma i v pečovatelských zařízeních** MMS 10-26 (Feldman 2003)

Kognitiva - A (ADL)

Při vyšších dávkách jsou pacienti déle soběstační
(Raskind 2000)

38% snížení rizika zhoršení soběstačnosti během 12
měsíců (Mohs 2001)

Kognitiva - B (chování)

Pozitivní působení na úzkost, halucinace, motorický neklid (Cummings 2000)

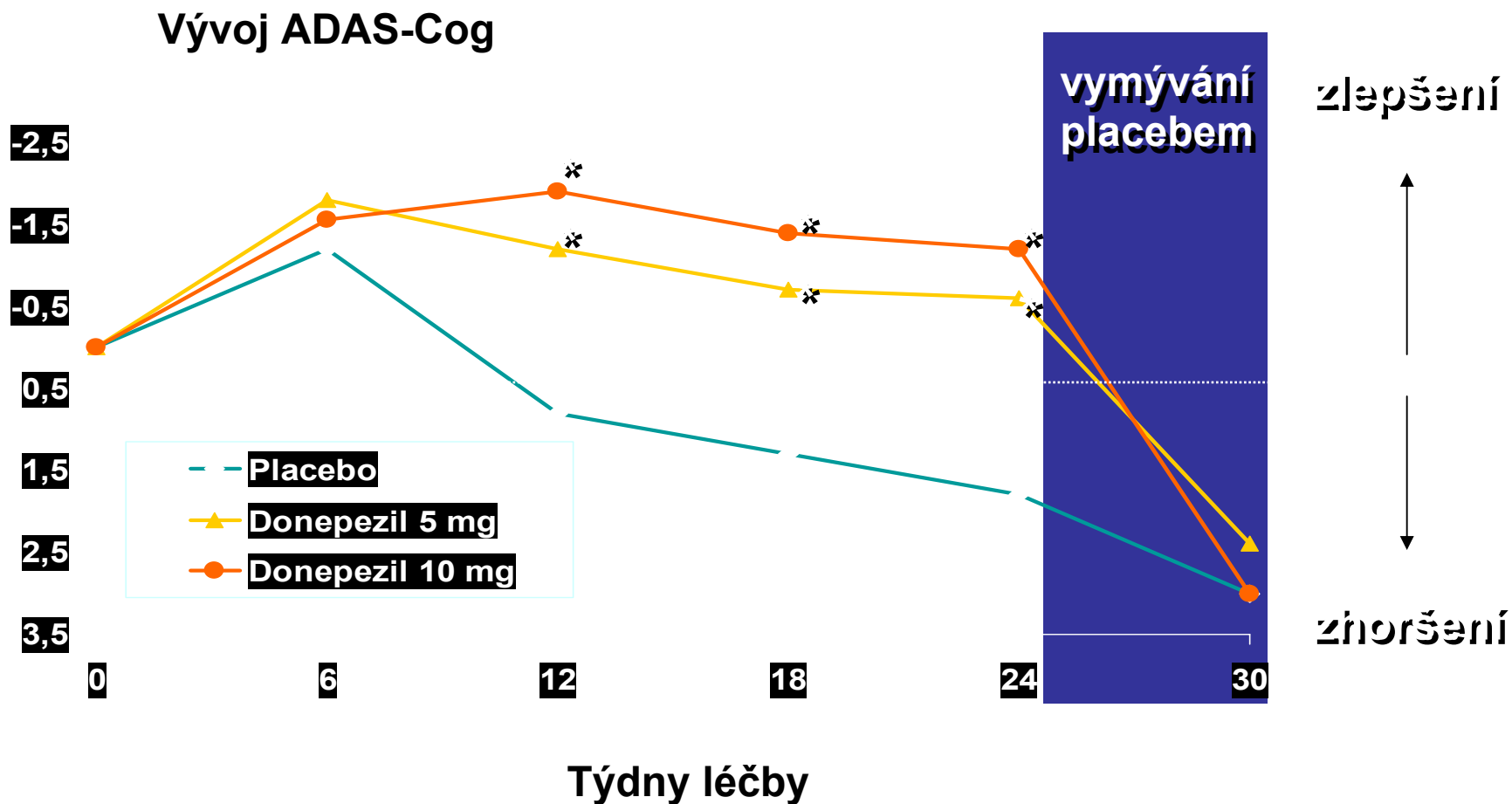
Tlumení depresí, úzkosti, apatie (Feldman 2001)

Kognitiva - C (kognice)

Udržení event. i mírné zlepšení ADAS skóre po dobu 4-6 měsíců (Rogers 1998, Raskind 2000)

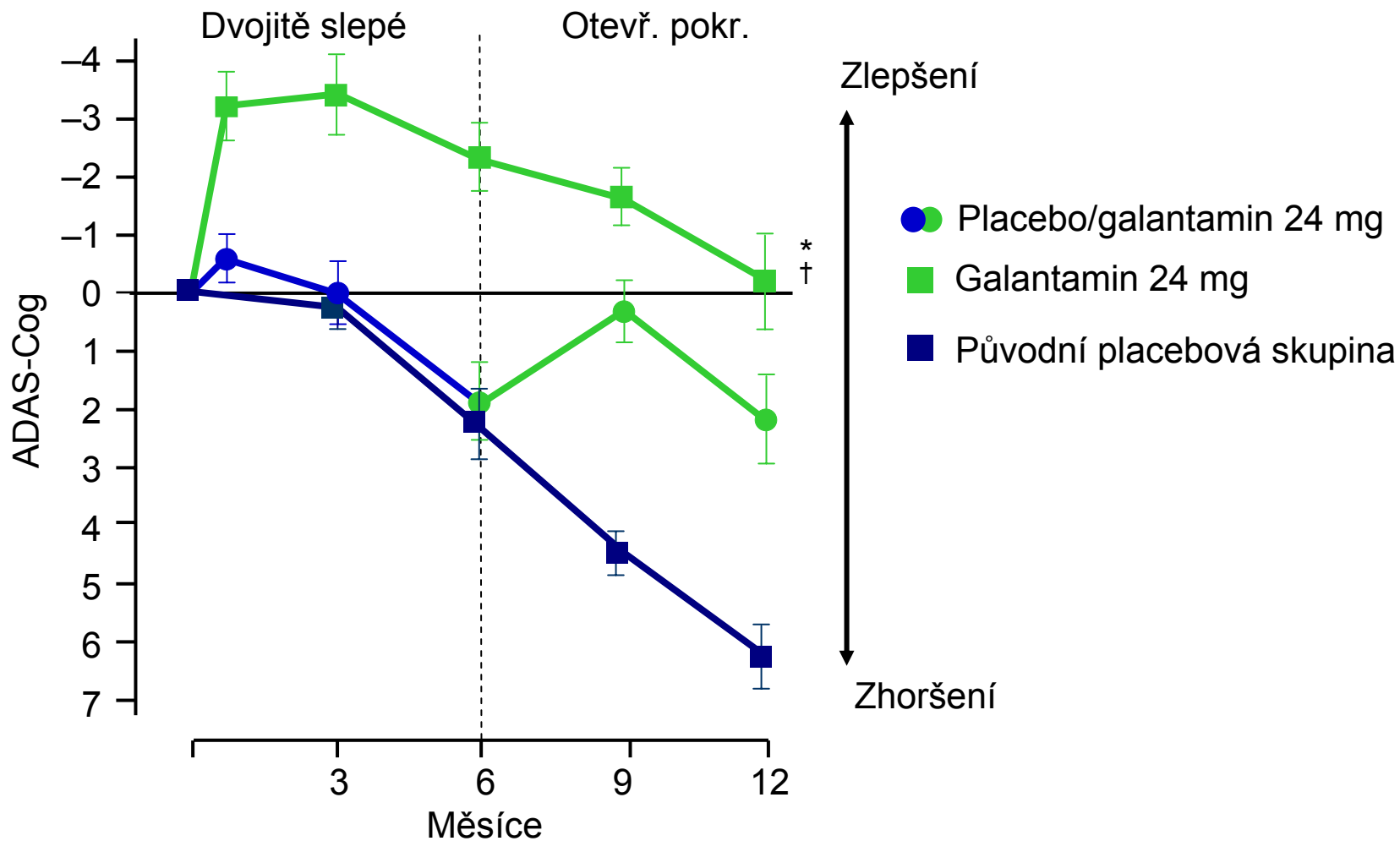
Zlepšení pozornosti, verbální fluence, vizuální pracovní paměti (Laurent 1999)

Dlouhodobé podávání



* p < 0,002 vs. placebo

Pozdější nasazení



Kontroverze

- „AD2000“ – 565 pacientů, 3 roky, časté přerušení léčby
 - rozdíl malý
 - funkční a kognitivní skóre lepší v léčené skupině
 - po skončení 2 let neovlivnily institucionalizaci, ani progresi
- Petersen (2005) MCI: donepezil a vitamin E, 700 pacientů - 3 roky
 - vit E žádný efekt
 - donepezil – pokles progresi do AN v prvních 12 měsících, efekt vymizel na konci 2. roku
- **NICE: nezpochybují účinnost kognitiv, ale náklady**

NMDA blokátory

- Až 70% synapsí v mozku je Glu
- **LTP**
- U AN předpokládána zvýšená Glu aktivita s influxem Ca^{2+} do buněk s následnou aktivací kaspázového systému – apoptóza)

Memantin

- Účinný u pokročilé AD (Winblad 1999, Reisberg 2003 – CIBIG, ADL, NPI, MMS<10, účinný i u VaD)
- Efekt na chování - NPI (Tariot 2004)
- **Kombinace IChE a memantinu** u středně těžké AN (Farlow 2003, Feldman 2004)

Alzheimerova nemoc

– co je nového?

Vakcinace

Imunizace A β -42 peptidem:

méně plak, zlepšení kognice

Podání monoklonálních protilátek proti A β : $\uparrow\uparrow\uparrow$ A β v plazmě

Klinická studie (IIb) ukončena pro závažné zánětlivé komplikace

Nesteroidní antirevmatika

Retrospektivní epidemiologické studie: snížení rizika AN při chronickém užívání NSA
(McGeer 1996, Stewart 1997)

Senilní plaky vyvolávají zánětlivé změny:

IL-1, IL-6, TNF α ; prostaglandiny; aktivace mikroglie
(Akiyama 2000)

NSA vs. COX-2 inhibitory

Nesteroidní antirevmatika

Prospektivní studie:

- **Indometacin** stabilizoval kognitivní funkce
(6 měsíční studie, časté předčasné ukončení)
Scharf 1999
- Dvojitě slepá randomizovaná studie s **rofecoxibem** po dobu 12 měsíců bez prokázaného zpomalení progresse AN
(Reines 2004)

Estrogeny

AD o něco častější u žen

Účinky estrogenů

- neuroprotektce, zvýšení synaptické plasticity, zlepšení regionálního metabolismu glukózy
- specifický vliv na tvorbu beta-amyloidu spornější

Hormonální substituční terapie po menopauze

Její podávání z hlediska prevence AN užitečné

Její podávání jen z důvodů prevence AN je
neodůvodněné

Vhodné načasování ani délka terapie nejsou zatím
jednoznačně určeny

Statiny

Cholesterol hraje významnou roli v regulaci tvorby Abeta (Simons 1998)

Snižování hladiny cholesterolu redukuje riziko rozvoje AN (Refolo 2001)

Nositelé ApoE4 mají vyšší riziko rozvoje AN (Jarvik 1995)

Podávání **statinů** – možnost **prevence AN??**

Antidiabetika

- Snížený glukózový metabolismus u AN (Small 2000)
- Větší pokles u APOE4 homozygotů (Chang 2005)
- Interakce β -amyloidu s inzulínovými receptory u potkanů (Xie 2002)
- Probíhají klinické studie s **rosiglitazonem***

*Vazbou na PPAR γ snižuje inzulínovou resistenci

Modulátory sekretázy

- Sekretáza štěpí amyloidový prekurzorový protein (APP)
- **R-flurbiprofen** – fáze II (2005), efekt výraznější v počátečních stádiích

Vaskulární demence

Vaskulární demence

Malé cévy/větší cévy

Krvácení/Hypoperfuze (Roman 2002)

- 1) poškození kritických oblastí
- 2) poškození kritických drah

Cholinergní alterace (Selden 1998)

Smíšené demence

Vaskulární demence

IChE (Black 2003, Wilkinson 2003, Erkinjuntti 2002, Pratt 2002)

Inhibitory NMDA (Willcock 2002, Orgogozo 2002)

Pentofyllin (Mayeux 1999)

Antihypertenziva, protidestičkové léky

Demence s Lewyho tělísky

Pozitivní efekt IChE (McKeith 2001, Aarland 2000)

Antiparkinsonika

Antidepresiva

Atypická neuroleptika

Parkinsonova nemoc s demencí

IChE - řada menších studií s omezeným počtem pacientů

Jedna větší studie:

- zlepšení kognice a BPSD (halucinace)
- zhoršení tremoru (často subj.) v 10% (Emre 2004)

Frontotemporální demence

Frontotemporální demence

Prokázány deficity v transmissi **serotoninu, dopaminu, glutamátu** (Rinne 2002)

Naproti tomu neprokázána disproporční alterace cholinergní transmise

Frontotemporální demence

- **Serotonergní léky** – zlepšení kognitivních a behaviorálních projevů po trazodonu (Pasquier 2003)
- SSRI vhodné (Moretti 2003)
- Atypická neuroleptika
- (memantin)

Shrnutí - AN

- „zlatým standardem“ je podávání IChE a/nebo memantinu
- Léčit **včas** a **v dostatečné dávce**
- Podpůrná medikace – sporné výsledky metaanalýz (ginkgo, vit.E, selegilin) – „*add on*“
- Slibné **perspektivy** – vakcinace, antidiabetika, modulátory sekretáz

Shrnutí – ostatní demence

- **Synukleinopatie**: IChE, antiparkinsonika, antidepressiva, atypická neuroleptika
- **Vaskulární demence**: IChE, memantin, kontrola rizikových faktorů, (pentofyllin)
- **Frontotemporální demence**: SSRI, trazodon, atypická neuroleptika, (memantin)

Shrnutí – ostatní demence

- **Synukleinopatie**: IChE, antiparkinsonika, antidepressiva, atypická neuroleptika
- **Vaskulární demence**: IChE, Memantin, kontrola rizikových faktorů, (pentofyllin)
- **Frontotemporální demence**: SSRI, trazodon, atypická neuroleptika, (memantin)
- **Nootropika nemají opodstatnění v léčbě demencí** (negativní výsledek metaanalýz – Cochrane 2001)

Užitečné prameny

- **Guidelines AAN**

Demence dg a léčba (2001)

Parkinsonova nemoc – deprese, demence (2006)

volně ke stažení na www.aan.com

- **Guidelines EFNS**

Demence dg a léčba (2006)

brzy ke stažení na www.efns.org

- Přehledná sdělení

Cummings JL. Alzheimer's disease *N Engl J Med* 2004;351:56-57

De la Torre J, Aliev G et al. Drug therapy in Alzheimer's disease *N Engl J Med* 2004;351:1911-1913

Závěr

Demence narůstá s věkem, v budoucnu bude pacientů přibývat

Lepší výsledky při léčbě raných stadií AN

Volba terapie dle typu demence

Dveře naděje otevřeny...

genetika, molekulární biologie

Začněme léčit včas!