

LÉČBA DEMENCE INHIBITORY CHOLINESTERÁZ – BEZPEČNOST A SNÁŠENLIVOST V PRAXI

doc. MUDr. Vladimír Pidrmán, Ph.D., prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc., MUDr. Klára Látalová
Psychiatrická klinika FN a LF Univerzity Palackého, Olomouc

Autoři podávají praktický pohled na léčbu demence inhibitory cholinesteráz. Oceňují terapeutický pokrok, který zavedení inhibitorů cholinesteráz – donepezilu, galantaminu a rivastigminu – přineslo. Nastiňují problémy, které mohou nastat v praxi, a to zejména v důsledku zásahu do cholinergního metabolismu nebo v souvislosti s možnými interakcemi, a to interakcemi mezi inhibitory cholinesteráz a jinými podávanými léky, tak i inhibitory a přítomnými tělesnými nemocemi provázejícími často vyšší věk. Autoři uvádějí, že správný výběr léku a odpovídající monitorování rizikových veličin vede ke zvýšení komfortu jak nemocných, tak i personálu.

Klíčová slova: Alzheimerova demence, inhibitory cholinesteráz, donepezil, rivastigmin, galantamin.

Úvod

Alzheimerova choroba je nejčastěji se vyskytující demencí. Je také jednou z nejčastějších příčin smrti. V rozvinutých zemích zaujímá podle tohoto kritéria čtvrté místo (2), za kardiovaskulárními nemocemi, malignitami a náhlými cévními mozkovými příhodami. Možnostem její léčby jsou věnovány značné prostředky materiální i intelektuální.

Zlatým standardem v léčbě Alzheimerovy demence (AD) jsou dnes bezesporu inhibitory cholinesteráz (IChE) – donepezil, galantamin a rivastigmin (2, 4). Jsou jedinými léky, u nichž je prokázán (byť po omezenou dobu trvání) terapeutický efekt u lehké a středně těžké demence. Na trh se nyní dostává i memantin, který by měl být účinný i u těžkých forem onemocnění. Memantin nepatří mezi IChE, vlastní zkušenosti zatím nemáme, k dispozici jsou pouze studie. Proto se budeme dále věnovat pouze IChE. Účelem tohoto sdělení není hodnotit jejich účinnost, ale vyjádřit se k jejich snášenlivosti a bezpečnosti, a to za běžných praktických podmínek, tj. u pacientů, kteří by nevyhověli rigorózním vylučovacím kritériím klinických studií.

Z tohoto pohledu nás budou zajímat zejména:

- vedlejší/nežádoucí účinky léků
- farmakokinetické interakce
- farmakodynamické interakce.

Vedlejší a nežádoucí účinky

Léčba AD inhibitory cholinesteráz má dvě fáze – titrační (akutní) a dlouhodobou (terapeutickou) (6, 18). Dělení na uvedené dvě fáze má své opodstatnění (tabulka 1). Obě fáze se liší výskytem a charakterem vedlejších účinků, čímž dochází k rozlišení IChE z hlediska snášenlivosti i bezpečnosti.

Titrační fáze léčby

Cílem této fáze je dosažení předpokládané základní terapeutické dávky, ve druhé je tato dávka podávána dlouhodobě, případně je dále upravována. Základní titrační interval při podávání IChE je 4 týdny. Titrace je nezbytná u rivastigminu a galantaminu, a to zejména pro snížení výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků (11, 14, 17, 20). Při zvýšení úvodní dávky po čtyřech týdnech je jejich vý-

skyt minimalizován v porovnání s časnějším navýšením, zároveň je již dosaženo základní předpokládané terapeutické dávky léku. U donepezilu není titrace nezbytná, už základní dávka je dávkou terapeutickou, avšak při zvýšení dávky na dvojnásobek po 4 týdnech léčby je dosaženo podstatně nižší hladiny vedlejších příznaků než při okamžitém podání maxima (2, 18).

Akutní nežádoucí a vedlejší účinky, pokud se vyskytnou, jsou totožné pro celou skupinu IChE jsou proto nazývány „class-effects“ (3, 12, 18). Jsou způsobeny zvýšenou centrální cholinergní aktivitou v area postrema hypotalamu (tabulka 2). Jednoznačně dominujícími nežádoucími účinky této fáze jsou gastrointestinální (6, 10, 18). Výskyt nežádoucích účinků v akutní fázi léčby lze snížit jednak pozvolným zvyšováním (titrací) dávky, jak bylo uvedeno výše. Dále je jejich výskyt ovlivněn některými dalšími faktory. Ke snížení vede například podání s jídlem nebo krátce po jídle, rovněž nemocní mužského pohlaví a nemocní s vyšší hmotností mají menší výskyt akutních nežádoucích účinků. Závažnější stadia nemoci (tedy předpokládaná vyšší míra cholinergního postižení) bývají rovněž zatížena nižší mírou vedlejších příznaků. Naopak k jejich zvýšení dochází při zanedbání titrace, podávání nalačno, u žen, v lehčích stadiích nemoci, podle některých autorů také u vaskulárních demencí. Rizikem je rovněž současné podávání léků blokujících jaterní metabolismus IChE (1, 6, 18).

Dlouhodobá fáze léčby

Nežádoucí a vedlejší účinky v dlouhodobé fázi jsou odlišné pro jednotlivé IChE (tzv. „non-class related“, tabulka 2).

Tabulka 1. Dvě fáze léčby Alzheimerovy demence a jejich cíl

- | |
|---|
| 1. titrační/akutní – dosažení terapeutické a dobře tolerované dávky |
| 2. dlouhodobá/terapeutická – dosažená terapeutická dávka je podávána dlouhodobě |

Tabulka 2. Nežádoucí a vedlejší účinky v jednotlivých fázích léčby

- | |
|--|
| 1. titrační fáze („class-effects“) |
| • totožná pro celou skupinu inhibitorů cholinesteráz |
| • CNS cholinergní aktivita: area postrema hypotalamu |
| 2. dlouhodobá fáze („non-class related“) |
| • rozlišuje jednotlivé inhibitory cholinesteráz |
| • CNS cholinergní aktivita |
| • periferní cholinergní aktivita |

Odlíšení je způsobeno tím, že se na jejich výskytu uplatňuje kromě centrální i periferní cholinergní aktivita, dále má významný vliv blokáda jednotlivých izoform cholinesteráz, především G1, G2 a G4 (6, 9, 8, 11). Tyto izoformy se liší chemickou stavbou a topografickým rozmištěním v CNS i na periférii. Z hlediska dnešních poznatků je z terapeutického hlediska nejdůležitější blokáda izoformy G1. Ta se nachází preferenčně v kortexu, hipokampu a amygdale (6). Masivní blokáda je terapeuticky žádoucí, má ale za následek vyšší četnost gastrointestinálních nežádoucích účinků v akutní fázi léčby, zejména při rychlém zvyšování dávky. Méně specifický terapeutický efekt má blokáda G4 izoformy. Ta se díky vyššímu zastoupení v mozgovém kmeni a nucleus caudatus uplatňuje rovněž v ovlivnění spánku, na vzniku možných kardiovaskulárních nežádoucích účinků případně extrapyramidových efektů. G2 forma je lokalizována převážně periferně. Vliv na kognitivní funkce je relativně malý, negativně se může uplatnit v rozvoji svalových fascikulací. Význam a topografické vlastnosti izoform G1, G2 a G4 předkládá tabulka 3 (6, 7).

Možné farmakokinetické a farmakodynamické problémy léčby IChE

Při léčbě AD pracujeme se specifickou populací. Jde o nemocné vyššího věku, kteří jsou kromě demence obvykle postiženi ještě dalšími (často chronickými) nemocemi. To sebou nese možnost odlišné reaktivity toho kterého tělesného orgánu na standardně podaný lék. Druhým rizikem jsou lékové interakce, neboť tito nemocní zpravidla užívají řadu nezbytných léků rozdílných farmakologických vlastností pro svá jiná onemocnění. Četnost předpokládaného výskytu dalších nemocí a komedikací podle Grossberga (5) uvádí tabulka 4.

Farmakokinetické vlastnosti

Budeme-li hovořit o možných interakcích na úrovni farmakokinetické, je třeba zopakovat základní kinetické vlastnosti IChE (2, 6, 18), ty uvádí tabulka 5.

Pro praxi není možné zabývat se všemi případnými interakcemi. Tabulka 6 předkládá přehled nejčastěji použí-

Tabulka 4. Důvody pro rizika interakcí v gerontologii

86 % populace má nejméně dvě existující nemoci 73 % populace užívá nejméně jednu další medikaci k základní	
nejčastější nemoci 35 % muskuloskeletární 35 % kardiovaskulární 20 % gastrointestinální 20 % neurologické a psychiatrické	nejčastější medikace 35 % gastrointestinální 35 % kardiovaskulární 30 % neurologické a psychiatrické

Tabulka 5. Základní farmakokinetika inhibitorů cholinesteráz

Lék	t max [h]	Vazba na bílkoviny [%]	Metabolismus	T _{1/2} [h]
donepezil	3–5	96	CYP2D6 CYP3A4	70
galantamin	1	18	CYP2D6 CYP3A4	5–7
rivastigmin	1	40	cholinesteráza	2

Tabulka 6. Látky rizikové pro rozvoj farmakokinetických interakcí při léčbě IChE

Běžně užívané CYP2D6 inhibitory amitriptylin, fluoxetin, paroxetin, amiodaron, cimetidin, kodein, metoprolol, propafenon
Běžně užívané CYP3A4 inhibitory amitriptylin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, amiodaron, cimetidin, diltiazem, erytromycin, grapefruitová šťáva, chinidin, itakonazol, ketokonazol, klaritromycin, kodein, metoprolol, metronidazol, propafenon, verapamil
Běžně užívané induktory CYP barbituráty, dexamethazon, fenytoin, karbamazepin, rifampicin

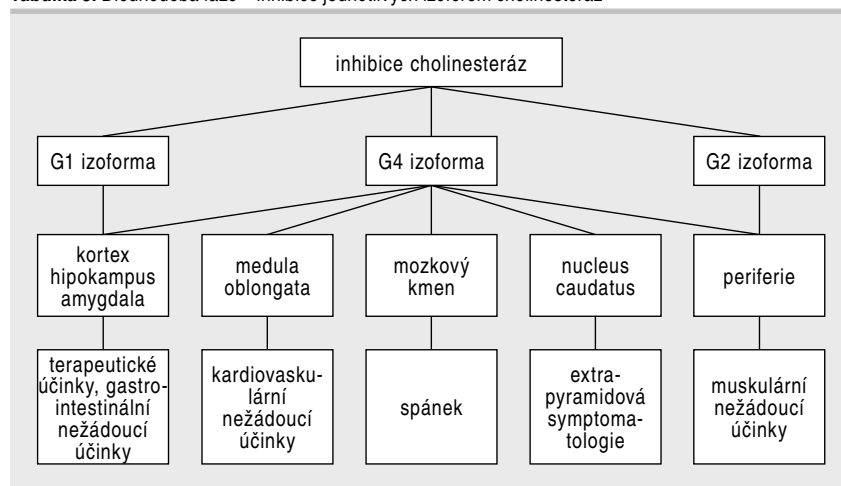
vaných léků v gerontologii, které mohou způsobovat farmakokinetické interakce v daných kombinacích. Uvádí nejčastěji užívané inhibitory CYP 450, zároveň také podává přehled často podávaných induktorů tohoto enzymu. Induktory mohou vést ke snížení účinku léku, který je podáván zároveň s ním. Význam induktorů nelze však hodnotit pouze z tohoto hlediska. Při jejich vysazení může totiž dojít k náhlému zvýšení hladin zbylého léku, který byl dosud díky induktoru metabolizován rychleji, což může vést k náhlému výskytu nežádoucích účinků nebo nárůstu toxicity.

Porovnáme-li jednotlivé IChE navzájem, pak z farmakokinetického hlediska můžeme dojít k jistým komplexním závěrům (2, 6, 18). Pokud jde o donepezil, zde hrozí větší riziko interakcí na metabolické úrovni. Na druhé straně má vhodně dlouhý poločas (dávkování jednou denně, což zlepšuje compliance), a tím poskytuje i dobrou stabilitu hladin.

Galantamin vykazuje rovněž větší riziko interakcí na metabolické úrovni, vzhledem ke kratšímu poločasu je možné očekávat větší kolísání hladin.

Rivastigmin, na rozdíl od obou výše uvedených, nemá významné riziko metabolických interakcí. Možné kolísání hladin plynoucí z krátkého poločasu je korigováno pseudoireverzibilní inhibicí, která trvá 10 až 12 hodin.

Tabulka 3. Dlouhodobá fáze – inhibice jednotlivých izoform cholinesteráz



Farmakodynamické vlastnosti

Při léčbě IChE, dochází k posílení cholinergního přenosu nejen v klinicky žádoucích, ale i v dalších oblastech CNS a periferních tělesných orgánech, což přináší potenciální rizika (2, 6, 7, 18, 19). V praxi to jsou zvláště tři velké skupiny. Kardiovaskulární ústrojí, kde je možným rizikem především bradyarytmie, dále gastrointestinální trakt s nauzeou, dyspepsií a průjmy. Možné riziko skýtá rovněž respirační systém, kde by mohla nastat závažná bronchokonstrikce, ale ta bude klinicky významná pouze u disponovaných jedinců.

Rizika možných farmakodynamických reakcí – topografickou lokalizací účinků cholinesterázových izoform a klinické dopady jednotlivých blokad uvádí tabulka 3 (6, 7). Z uvedeného vyplývá, že z hlediska dlouhodobé léčby je nejbezpečnější blokáda G1 (je také nejvíce „kauzální“). Nejméně potřebná, a to z terapeutického hlediska i z pohledu bezpečnosti, je blokáda G2. Jde o teoretická zjištění a předpoklady. Ty jsou v praxi dokumentovány kazuistickými sděleními. Přímá studie odpovídající na tuto otázku zatím neexistuje (2, 6, 7, 18). V kontextu konstatovaného je proto třeba si uvědomit afinitu IChE vůči jednotlivým izomerům (6, 13, 15, 16, 20). Rivastigmin vykazuje vysokou selektivitu vůči G1. Donepezil inhibuje částečně G1, více G2 a G4. Galantamin inhibuje G2 a G4.

Z výše uvedeného vyplývají potenciální farmakodynamické interakce, které vyjmenovává tabulka 7. Podáním IChE dochází ke zvýšení cholinergní nabídky, a to ne vždy v přesně požadované lokalitě mozku či ne vždy žádoucích izoform. Takto zvýšená nabídka hrozí interakcemi zvláště s léky, které ovlivňují cholinergní přenos. Dále jde o léky bradykardizující. V tomto případě jde nejspíše o hlavní potenciálně letální interakce, které mohou vést k S-A blokům, A-V blokům, nakonec až k náhlé smrti. Problémem budou i léky akcelerující gastrointestinální symptomy. Naopak pravděpodobně pouze u rizikových jedinců musíme být obezřetní při podání léků způsobujících bronchokonstrikci.

I přes uvedené výhrady můžeme říci, že IChE jsou přiměřeně bezpečné, jejich přínos dalece převyšuje rizika. Hladina vedlejších a nežádoucích účinků je v porovnání s řadou léků používaných v jiných oborech nízká. V dlouhodobé léčbě je srovnatelná s výskytem při podání placeba. Vedlejší účinky se vyskytují v nepříliš intenzivní formě přibližně u 10% nemocných. Je třeba mít na paměti individuální snášenlivost – jsou totiž nemocní, kteří budou mít výrazné vedlejší účinky při malé dávce či správné titraci. Ke zvýraznění nežádoucích účinků může dojít v některých rizikových situacích. IChE se svými vlastnostmi do jisté míry liší. Zvláště u rizikových skupin nemocných bychom proto měli správně indikovat ten který IChE, případně monitorovat možná rizika. Opatrnost je na místě u pacientů se sklonem k bradyarytmiím, nemají-li tito nemocní pacemaker. Nejvhodnějším z IChE u této skupiny nemocných je rivastigmin, jak vyplynulo z výše uvedeného. Zvláště u těchto nemocných, ale

Tabulka 7. Potenciální farmakodynamické interakce

Léky ovlivňující cholinergní přenos atropin, spasmolytika, sukcinylcholinjodid
Léky bradykardizující digoxin, beta-blokátory, verapamil, diltiazem, amiodaron, propafenon, chinidin
Léky akcentující gastrointestinální symptomy nesteroidní antiflogistika, digoxin, teofylinové deriváty
Léky působící bronchokonstrikci (u disponovaných jedinců) neselektivní beta-blokátory

obecně i u všech ostatních pacientů v gerontologii, je třeba velké opatrnosti při současném užívání s dalšími bradykardizujícími léky, což mohou být prakticky všechna antiarytmika. Zde je třeba si uvědomit i riziko některých farmakokinetických interakcí u donepezilu a galantaminu. Proto je vhodné pravidelné monitorování EKG, a to s důrazem na sledování bradykardií, prodloužení intervalů PQ a QRS. Hovoříme-li o gastrointestinálních potížích, ty k léčbě zvláště akutní fáze demence IChE patří. Nejčastěji je lze zvládnout správnou titrací a dávkováním. Relativně nejméně rizikový je po této stránce donepezil. S ohledem na gastrointestinální trakt je otázkou užívání nesteroidních antiflogistik. Zvýšení rizika gastroduodenálního vředu při léčbě samotnými IChE není velké, v kombinaci s uvedenými antiflogistiky je však gastroprotektice nezbytná. Zde připadá v úvahu omeprazol. Nevhodná je léčba cimetidinem, který má významné interakce cestou CYP 2D6. Nemocní i s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo dekompenzovaným astmatem mají sklon k bronchokonstrikcím, proto je třeba myslet na to, že u nich může být léčba IChE zatížena komplikacemi. Při léčbě donepezilem a galantaminem je třeba mít na paměti možná rizika při současném podávání antitymotik (ketokonazol, itrakonazol) a makrolidových antibiotik (klaritromycin, erytromycin), kde hrozí farmakokinetické interakce.

Závěr

Je nesporné, že inhibitory cholinesteráz jsou dosud největším přínosem v léčbě Alzheimerovy demence. V dlouhodobé léčbě je nezbytné podávat dostatečnou dávku. To znamená nejvyšší účinnou a dobře snášenou dávku daného IChE. Bezpečnost i snášenlivost tří v současné době užívaných IChE je nesrovnatelná s původním takrinem, který byl především hepatotoxický. Neměli bychom však zapomínat na farmakokinetické a farmakodynamické rozdíly mezi IChE. Jejich poznání nám následně pomůže zvolit správnou léčbu a správný postup. Nesmíme rovněž zapomínat monitorovat případná rizika, a to v zájmu jak nemocných, tak i nás samých. Komplikace se mohou objevit neočekávaně, a to v důsledku jak odlišných vlastností IChE, tak i následkem farmakokinetických a farmakodynamických interakcí. To platí zvláště proto, že sama cílová skupina léčby – nemocní vyššího věku velmi snadno reagují nestandardně, a to jak díky fyziologickým změnám ve stáří, tak i v důsledku přítomných patologických změn.

Literatura

1. Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza, Vellas B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Current Medical research and opinion* 2002; 3: 129–138.

2. Bryant J, Clegg A, Nicholson T, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmin and galantamin for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–137.

3. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, for the ENA-713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
4. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
5. Grossberg GT, Stehelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 15: 242-247.
6. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *UCP Supplement* June 2002; 12: 45-63.
7. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (10): 719-739.
8. Mesulam MM, Guillozet AL, Shaw P, et al. Preservation of cholinergic systems in AChE knockouts and the role of BChE in acetylcholine hydrolysis. Poster presented at 31 st Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 15 November 2001.
9. Mesulam M, Guillozet AL, Shaw P, et al. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis.* 2002; 9: 88-93.
10. Nordberg A, Darreh-Shori T, Svensson A, et al. Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) activities in CSF of mild AD patients following 12 months of rivastigmine treatment. *J Neurol Sci* 2001; 187 (Suppl 1): P0144.
11. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with 6-month extension. The galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261-2268.
12. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.
13. Reuben BD, Herr KA, Pacala JT, et al: Geriatrics at your fingertips. Blackwell Publishing, Inc., Malden, 2003, 240 p.
14. Siek GC, Katz LS, Fishman EB, et al. Molecular forms of acetylcholinesterase in subcortical areas of normal and Alzheimer's disease brain. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 573-580.
15. Schaltberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2003, 700p.
16. Vellas B, Inglis F, Potkin S, et al. Interim results from an international clinical trial with rivastigmine evaluating a 2-week titration rate in mild to severe Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 140-144.
17. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS Drugs* 1999; 12: 307-323.
18. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. BMJ* 2000; 321: 1445-1449.
19. Wilkinson DG, Passmore P, Smith R, et al. Comparison of the tolerability, ease of use and efficacy of donepezil and Exelon in Alzheimer's disease patients: a 12-week multinational study. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Philadelphia, Pennsylvania, 5-12 May 2001.
20. Zurag EG. New treatments of alzheimer's disease: a review. *A Drug Benefit Trends* 2001; 13: 27-40.