

INHIBITORY CHOLINESTERÁZ V LÉČBĚ ALZHEIMEROVY NEMOCI

MUDr. Martin Brunovský, Ph.D.

Psychiatrické Centrum Praha

Neurologické oddělení, FN na Bulovce, Praha

Hlavním cílem současné symptomatické léčby Alzheimerovy choroby (AD) zůstává oddálení progresy symptomů nemoci zvýšením cholinergní neurotransmise pomocí inhibitorů cholinesteráz (ICHÉ). Důležitými ukazateli okamžité i dlouhodobé účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti různých ICHÉ je specifita jejich inhibiční aktivity, selektivita vůči AD – relevantním molekulárním izoformám cholinesteráz, selektivita vůči mozku a periferní tkáni a v nemalé míře i jejich farmakokinetický profil. Článek přináší stručnou deskripci jednotlivých typů cholinesteráz, jejich funkcí a možnostech jejich inhibice. V souvislosti s léčbou ICHÉ se článek zaměřuje na projevy cholinergního deficitu z hlediska kognitivních funkcí a také na rozdílné profily tolerance a spektra nežádoucích účinků jednotlivých ICHÉ, a to z hlediska akutní i dlouhodobé léčby.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, inhibitory cholinesteráz, léčba, nežádoucí účinky.

Neurol. pro praxi, 2007; 2: 112–117

Seznam zkratk

ACh – acetylcholin

AChE – acetylcholinesteráza

AD – Alzheimerova nemoc

BPSD – behaviorální a psychologické symptomy demence

BuChE – butyrylcholinesteráza

GIT – gastrointestinální

ICHÉ – inhibitory cholinesteráz

Úvod

Alzheimerova nemoc (AD) představuje nejčastější formu demence – syndromu, který se projevuje poruchou (zejména krátkodobé) paměti, doprovázené narušením některé z dalších kognitivních funkcí (afázie, apraxie, agnózie, exekutivní dysfunkce), omezením každodenních aktivit a často i výskytem přidružených behaviorálních symptomů. Kromě amyloidových plaků a neurofibrilárních klubek je jedním z hlavních patofyziologických znaků AD progredující ztráta cholinergních neuronů a jejich kortikálních projekcí z nucleus basalis a oblastí přilehlých bazálnímu přednímu mozku. Cholinergní deficit přispívá ke kognitivním poruchám, poklesu pozornosti, koncentrace a rychlosti zpracování informací a nemalou mírou také k poruchám chování. V mozku pacientů s AD jsou postiženy všechny oddíly cholinergního systému – nacházíme snížení celkového množství neuromediátoru acetylcholinu (ACh), deficit cholinacetyltransferázy, tj. enzymu, který je odpovědný za syntézu ACh a také acetylcholinesterázy (AChE), enzymu, který ACh odbourává. Zajímavé je, že hladina dalšího enzymu odbourávajícího ACh, butyrylcholinesterázy (BuChE), při AD progresivně a významně stoupá (2).

Hypotéza cholinergní neurotransmise byla základem pro vývoj presynaptické, synaptické a postsynaptické léčby určené k udržení a posílení aktivity

zbývajícího cholinergního systému. Ukázalo se, že inhibice synaptické cholinesterázy je oproti přímé terapii agonisty receptorů mnohem lépe snášena a je také výhodnější z důvodu zesilování přirozeného (fázického) uvolňování ACh na rozdíl od globální tonické stimulace nikotinových a muskarinových receptorů (14). ICHÉ oddalují progresi symptomů AD, zlepšují denní aktivity i neuropsychiatrické symptomy a během klinických studií stabilizovali funkce pacientů s mírnou až střední AD po dobu nejméně 6 měsíců (3–5, 16). Ačkoli ICHÉ patří do stejné skupiny léčiv, mají odlišnou strukturu, mechanismus působení a také profil nežádoucích účinků (12, 17) (tabulka 1). V klinické praxi se setkáváme s tím, že efektivita jednotlivých typů ICHÉ není u všech pacientů stejná a existují patrné rozdíly v oddálení i v rychlosti progresy symptomů AD. Navíc i některá doporučení připouštějí možnost, že pacient neprofitující z jednoho typu ICHÉ může zaznamenat pozitivní efekt při přechodu na jiný ICHÉ (20). Rozdíly mezi ICHÉ souvisí především s jejich působením na klíčové enzymy – cholinesterázy. Donepezil a galantamin vykazují relativní selektivitu vůči AChE, zatímco takrin a rivastigmin koinhibují jak AChE tak BuChE (duální inhibitory) (14).

Molekulární formy cholinesteráz

Na molekulární úrovni mají AChE a BuChE z 65% společnou sekvenční homologii aminokyselin a jsou kódovány různými geny na lidských chromozomech 7 (AChE) a 3 (BuChE). O vzniku odlišných avšak příbuzných molekulárních forem AChE a také BuChE rozhoduje vždy jediný gen, a to v důsledku alternativního sestřihu kódovací oblasti původního transkriptu. To má za následek sérii AChE a BuChE, které mají podobné katalytické vlastnosti, ale odlišnou buněčnou a mimobuněčnou distribuci a nekatalytické aktivity. Strukturní vlastnosti těchto dvou

cholinesteráz určují rozdíly v jejich substrátové specifitě. AChE je vysoce selektivní pro hydrolyzu ACh, zatímco BuChE je schopna metabolizovat několik různých molekul včetně různých neuroaktivních peptidů. Rozdíly mezi kinetickými vlastnostmi enzymu a výskytem AChE a BuChE v mozku vedly k závěru, že v normálním mozku je AChE hlavním enzymem zodpovědným za hydrolyzu ACh, zatímco BuChE má funkci podpůrnou (18).

AChE existuje ve třech globulárních formách obsahující jednu, dvě nebo čtyři katalytické podjednotky (monomerní G1, dimerní G2 a tetramerní G4) (obrázek 1). G1 AChE existuje výhradně jako rozpustná entita, zatímco G4 AChE existuje jak v rozpustné tak v membránově – vázané formě. V lidském mozku se AChE vyskytuje v G1 a G4 formě, přičemž se jejich poměr v různých oblastech mozku liší (2). BuChE se také vyskytuje v molekulárních formách ale ve zralém mozku je převládající izoformou G4 (8).

V mozku pacientů s AD je v některých oblastech hladina membránově vázané G4 formy selektivně snížena až o 90%, zatímco hladiny G1 AChE zůstávají z větší části nezměněny, přičemž bylo zjištěno, že tyto změny exprese jsou pravděpodobně přímým následkem beta-amyloidu. G1 isoforma BuChE vykazuje v průběhu AD 30–60% zvýšení, zatímco hladina G4 formy klesá nebo zůstává stejná jako v normálním mozku. Bylo prokázáno, že účinnost inhibice cholinesteráz jednotlivými typy ICHÉ je v různých oblastech mozku významně odlišná, v důsledku rozdílné selektivity vůči molekulárním isoformám, a také při srovnávání inhibice u pacienta s AD a bez AD (18).

Expresce AChE a BuChE v centrálním nervovém systému

Většina cholinesteráz v lidském mozku je ve formě AChE, nicméně výskyt BuChE je rozšířenější,

Tabulka 1. Přehled farmakologických charakteristik inhibitorů cholinesteráz. Upraveno dle F. Inglis (12) a J. Poirier (17)

	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
Chemická třída	Piperidin	Karbamat	Terciární alkaloid
Inhibice cholinesteráz	Nekompetitivní, rychle reverzibilní (< 1 ms), pouze AChE	Nekompetitivní, velmi pomalu reverzibilní (6–8 h), AChE i BuChE	Kompetitivní, rychle reverzibilní (<1 ms), pouze AChE
Místo inhibice cílového enzymu	Pokrývá katalytické akt. místo a periferní aniontové místo, vazba na aniontové místo cholinu	Katalytické vazebné místo	Aniontové místo cholinu a katal. vazebné místo
Selektivita vůči mozku oproti periferním tkáním	Neurčitá	Ano	Žádná
Preferenční selektivita vůči izoformám	U většiny studií žádná (G1 v jedné studii)	Selektivní pro G1	Žádná
Allosterická modulace podtypů nikotinových receptorů	Ne	Ne	Jednotlivé podtypy
Vazba na plazm. proteiny	~96 %	~40 %	~20 %
Plazmatický poločas (hodiny)	70	1–2	4–6
Metabolismus	Jaterní CYP450 – izoenzymy 3A4 a 2D6	AChE a BuChE	Jaterní CYP450 – izoenzymy 3A4 a 2D6
Eliminace	Játra	Ledviny	Játra a ledviny
Možnost akumulace	Vysoká	Velmi malá	Nizká
Možnost lékových interakcí	Střední	Velmi nízká	Střední
Doporučená denní dávka/dávkování	5–10 mg/d, jednou denně	6–12 mg/d, dvakrát denně při jídle	16–24 mg/d, jednou nebo dvakrát denně při jídle
Přípravky	Tablety Perorální roztok (ve vývoji)	Tobolky, Perorální roztok, Transdermální náplasti (ve vývoji)	Tablety Tobolky s řízeným uvolňováním

než se původně předpokládalo. V normálním mozku je aktivita BuChE soustředěna zejména v oblastech glie a v endoteliálních buňkách, zatímco AChE se vyskytuje v neuronech a axonech. Neurony obsahující AChE jsou hojně rozšířené a početnější, ale obzvláště v hipokampu, thalamu a amygdale nacházíme četný výskyt BuChE-imunopozitivních neuronů. Například více než 90 % neuronů v některých jádrech thalamu (anteroventrální, mediodorzální, ventrální anteriorní, laterální a pulvinární) vykazuje intenzivní zbarvení při BuChE-pozitivním imunobarvení (8).

Jádra v thalamu mají specifickou i nespecifickou projekci do různých kortikálních oblastí. Specifická projekce je obvykle z jader, která vykazují BuChE aktivitu a jejich poškození je spojeno s výskytem poruch pracovní paměti, pozornosti, exekutivních funkcí a poruchami chování (8). Mediodorzální talamická jádra, bohatá na BuChE-pozitivní neurony, vykazují projekci převážně do prefrontální kůry a cingula a mají zásadní význam pro krátkodobou paměť, plánování a sekvenci zpracování komplexního chování – funkce jenž jsou při AD markantně

narušeny. Pulvinární jádra se zase účastní procesu vizuální pozornosti, což je funkce, která bývá u AD narušena pravděpodobně nejdříve.

Symptomy deficitu ACh u demence

Již v časném stádiu nemoci dochází k značnému deficitu ACh v entorinální kůře, hipokampech a přilehlých oblastech temporální kůry. S progresí nemoci dochází k cholinergní denervaci v temporálních lalocích a v přilehlých limbických a paralimbických oblastech. Naproti tomu cholinergní inervace thalamu, striata, a také ACh systém mozkového kmene zůstávají relativně neporušené. Cholinergní léze při AD tedy není generalizovaná, ale regionálně selektivní. Ačkoli kortikální ACh dráhy mohou potenciálně ovlivňovat všechny aspekty kognice a chování, samotné poškození této neurotransmise nemůže plně vysvětlit všechny klinicko-patologické příznaky AD. Je známo, že v průběhu nemoci dochází k heterogenní degeneraci mnoha dalších neuromediátorových systému a k vzájemné potenciaci různých neurodegenerativních mechanismů a proto je u pacientů s demencí obtížné

definovat profil symptomů samotného cholinergního deficitu.

Pokles ACh v centrálním nervovém systému je doprovázen poruchou pozornosti/koncentrace a sníženou kapacitou detekovat a selektovat relevantní stimuly (15). Tento nedostatek může vést k neklidu, úzkosti a zmatenosti pacienta, důsledkem poruchy vnímání reality pak mohou být bludy a halucinace. Neurobiologicky založené modely lidské kognice rozlišují mezi *instrumentálními funkcemi* jako je řeč, vnímání a praxe a *fundamentálními funkcemi* jako je pozornost/koncentrace, rychlost zpracování informací, detekce, selekce a rozpoznávání sensorických vjemů. Zlepšení symptomů AD pozorované během léčby IChE je spíše korelátem zlepšení cholinergně zprostředkovaných fundamentálních funkcí než projevem úpravy specifických instrumentálních aktivit (15). To, že jistá část pacientů s AD trpí zejména poruchou instrumentálních aktivit a mají relativně neporušené fundamentální funkce, může vysvětlit špatnou odpověď na léčbu IChE pozorovanou u určitého podílu pacientů s AD. Diagnóza AD je pravděpodobně příliš obecnou definicí pro nasazení IChE. Spíše než nozologickou kategorií onemocnění bude účelnější definovat podskupinu nemocných, vhodných pro terapii IChE, u nichž je přítomen „syndrom cholinergní deficiencie“ a porucha fundamentálních funkcí. Bylo prokázáno, že IChE jsou efektivní i u značné části pacientů s vaskulární demencí, demencí u Parkinsonovy nemoci či demencí s Lewyho tělisky. Všechna tato tvrzení mohou podnítit diskusi o změně indikačních omezení pro IChE, jejichž nasazení by nemuselo být limitováno příčinou neurodegenerace per se (AD vs. vaskulární demence) ale spíše mírou ACh deficitu (15).

Snášenlivost a bezpečnost IChE

Kromě žádoucího terapeutického efektu může zvýšení cholinergní neurotransmise vyvolávat řadu vedlejších a nežádoucích účinků. Tyto účinky mohou být natolik závažné, že mohou vést k vyřazení preparátu ze seznamu doporučovaných léčiv (např. takrin) (9, 20).

Léčba IChE probíhá ve dvou fázích: I. fáze zvyšování dávky až do dosažení klinického účinku nebo maximálně tolerované terapeutické dávky (*eskalační léčba*) a II. dlouhodobá udržovací fáze, jakmile bylo dosaženo maximální účinné dávky (*udržovací léčba*). Obě tyto léčebné fáze jsou spojeny s různě specifickými vedlejšími účinky, přičemž všechny aktuálně používané IChE (donepezil, rivastigmin a galantamin) vykazují odlišné profily snášenlivosti a bezpečnosti (12, 17) (tabulka 1).

Během *eskalační fáze* může vést podávání IChE k rozvoji akutních gastrointestinálních (GIT) vedlejších účinků (nausea, zvracení, průjem, snížená chuť

Tabulka 2. Faktory zlepšující či zhoršující akutní snášenlivost ChEI. Převzato z Grossberg et al. (11) a F. Inglis (12)

Faktory zlepšující akutní snášenlivost	Faktory zhoršující akutní snášenlivost
Pomalé zvyšování dávky	Rychlé zvyšování dávky
Podávání s jídlem nebo krátce po jídle	Zvyšování dávky po velkých krocích
Vysoká míra cholinergního deficitu, tedy těžší AD a demence s větším cholinergním deficitem, např. pacienti s LBD	Nízký cholinergní deficit, tedy normální dobrovolníci, pacienti s mírnou kognitivní poruchou (MCI), někteří pacienti s VaD
Pohlaví: mužské	Pohlaví: ženské
Vyšší tělesná hmotnost	Nízká tělesná hmotnost
Předchozí léčba inhibitory cholinesterázy	Žádná předchozí léčba inhibitory cholinesterázy
Chronická dopaminergní léčba	Bez desenzitizace/blokády dopaminových receptorů v area postrema hypotalamu
Současné podávání antipsychotik	
Současné podávání centrálních antiemetik	
Současné podávání induktorů metabolismu léčiv (např. karbamazepin)	Současné podávání inhibitorů metabolismu léčiv (např. paroxetin)

LBD = Demence s Lewyho tělísky; VaD = vaskulární demence

Tabulka 3. Vztah mezi cholinergní aktivitou v různých centrálních a periferních lokalitách a vedlejšími účinky spojenými s ChEI při léčbě demence. Převzato z F. Inglis (12)

Oblast cholinergní aktivity	Vedlejší účinky	donepezil	rivastigmin	galantaminem
Centrální				
Hypothalamus (area postrema)	GIT (nevolnost a zvracení)	++	+++	++
Nc. caudatus	Extrapyramidové symptomy	++	+/-	+/-
Mozkový kmen	Poruchy spánku	++	+/-	+/-
Kardiorespirační centra v míše	Kardiovaskulární a respirační	+	+/-	+
Frontální/temporální lalok	Neklid	++	+	++
Periferní				
Periferní inhibice	Bradykardie a poruchy EKG	+	+/-	+
Periferní nervosvalová ploténka	Svalové křeče a slabost	++	+/-	+/-
Měchýř	Močová inkontinence	+	+/-	+/-

Cholinergní aktivita: +/- malá či žádná; + mírná; ++ střední; +++ silná

k jídlu). Tyto příznaky jsou charakteristické a společné celé skupině léčiv a souvisí s rychlým zvýšením hladin ACh a následně kompenzačnímu zvýšení hladin dopaminu v area postrema hypotalamu. Periferní blokáda dopaminových receptorů a periferní anticholinergika v tomto případě zřejmě GIT potíže příliš neovlivňují a pouze centrálně působící antiemetika přinášejí úlevu od nevolnosti a zvracení.

Tabulka 2 shrnuje možné faktory, jenž mohou zlepšit či zhoršit akutní snášenlivost IChE. GIT symptomy se zhoršují se zvyšujícím se stupněm inhibice cholinesterázy vedoucí ke zvýšení hladiny ACh v mozku a s rychlostí dosažení této inhibice, tedy s rychlostí zvyšování dávky. Jsou zaznamenávány častěji u mírnějších forem onemocnění, žen a pacientů s nižší tělesnou hmotností. Tyto vedlejší účinky je však možno minimalizovat pomalým zvyšováním dávky a podáváním léku současně s jídlem nebo těsně po jídle.

Udržovací fáze léčby IChE může být spojena se širokým spektrem neurologických, svalových, kardiorespiračních a jiných nežádoucích účinků a lékových interakcí. GIT nežádoucí účinky mohou u části pacientů přetrvávat i v průběhu dlouhodobé terapie IChE. Mnohem častěji než s nevolností a zvracením se však setkáváme se snížením chuti k jídlu a s následným poklesem hmotnosti. V rámci klinických studií pacienti léčení rivastigminem a galantaminem hlásili významně častěji pokles tělesné hmotnosti než pacienti dostávající placebo (5, 16). Další nežádoucí účinky, které mohou vést k přerušování léčby IChE, pravděpodobně souvisí se ztrátou selektivity pro mozek (např. svalové křeče, kardiorespirační příhody) nebo selektivity vůči jednotlivým oblastem mozku (např. poruchy spánku, neklid, extrapyramidové symptomy). Na rozdíl od akutních cholinergních vedlejších účinků se nejedná o společné projevy celé skupiny IChE ale významně závisí

na farmakologických profilech konkrétních léčiv (12) (tabulka 3).

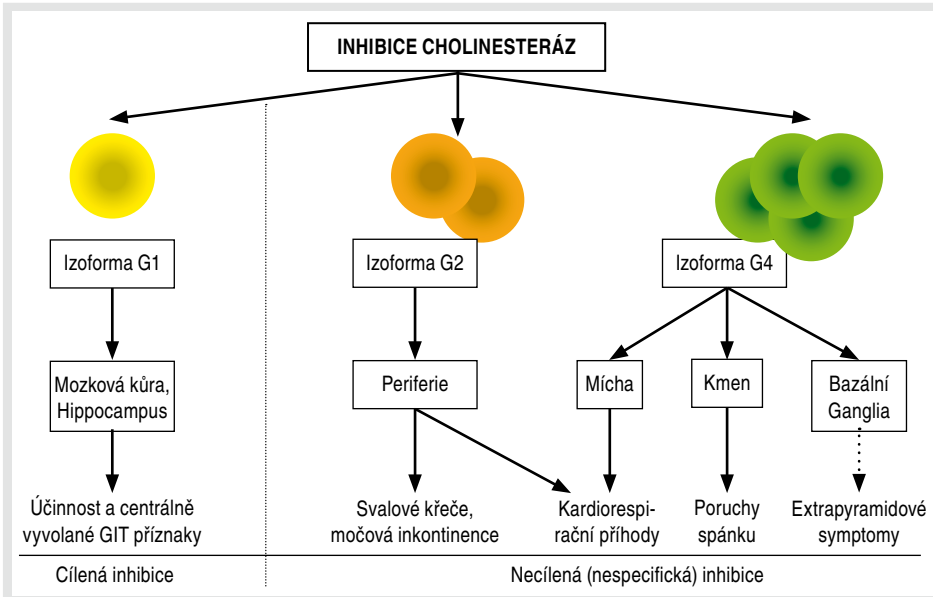
Pacienti s demencí jsou často polymorbidní a vyžadují jinou chronickou léčbu. Farmakologické vlastnosti, které mohou vést k interakci s jinými léčivy (např. dlouhý plazmatický poločas, vazba na proteiny, metabolismus pomocí jaterního cytochromového systému), mohou potenciálně omezit použitelnost IChE v klinické praxi. Rivastigmin mizí z plazmy s poločasem 1–2 hodiny, má relativně nízkou vazbu na plazmatické proteiny (40 %), což snižuje možnost jeho akumulace, není metabolizován v játrech a neinteraguje s cytochromovým systémem. Tento lék proto vykazuje jen malý potenciál k lékovým interakcím (11). Donepezil se naopak v plazmě akumulovat může. Má dlouhý plazmatický poločas (3 dny) a je téměř úplně vázán na plazmatické proteiny (96 %). Je metabolizován jaterními cytochromy a může interagovat s léčivy metabolizovanými stejnou dráhou. I když je donepezil GIT nejlépe tolerován, jeho lékové interakce představují jedny z nejčastějších vedlejších účinků v klinické praxi (7, 13). Podobně jako rivastigmin má i galantamin malý potenciál k akumulaci, neboť vykazuje krátký plazmatický poločas (4–6 hodin) a nízkou vazbu na proteiny (20 %). Je nicméně metabolizován jaterním cytochromem P450, a proto je někdy nutné snížení maximální dávky galantaminu, jsou-li současně podávány inhibitory cytochromového systému (např. některá antidepresiva) (13), či trpí-li pacient onemocněním jater a ledvin.

Zatím existuje pouze jedna velká, dvojité slepá, komparativní studie, jenž srovnávala rozdíly v efektivitě donepezilu a rivastigminu u AD v průběhu 2 let (6). V primárním ukazateli, kterým byla výsledná změna ve škále Severe Impairment Battery (hodnotící pozornost, orientaci, řeč, paměť, vizuoprostorové a konstrukční funkce), nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi donepezilem a rivastigminem léčenými pacienty. V průběhu titrační fáze bylo více nežádoucích účinků (zejm. nausea, zvracení, anorexie a průjem) zaznamenáno při terapii rivastigminem, v průběhu udržovací fáze již mezi oběma skupinami rozdíl nebyl. V sekundárních ukazatelích (aktivity denního života a globální deteriorace) vykazovali pacienti léčení rivastigminem významně lepší skóre než pacienti léčení donepezilem, přičemž nejvíce profitovali pacienti mladší 75 let, homozygoti pro „wild“ alelu genu pro BuChE a pacienti se symptomy podobnými demenci s Lewyho tělísky (6).

Vliv IChE na behaviorální a psychologické symptomy demence (BPSD)

Kromě poruchy paměti, intelektu, úsudku a jiných kognitivních funkcí je AD velice často doprovázena celou řadou nekognitivních symptomů a poruch cho-

Obrázek 1. Možné klinické důsledky inhibice cholinesteráz v závislosti na jejich izoformách a výskytu v různých oblastech mozku a periferie. Upraveno dle F. Inglis (12)



vání (BPSD). V praxi se nejčastěji setkáváme s apatií nebo naopak agitovaností. V počátečních stádiích se může objevit deprese a úzkost, častá je spánková inverze (ospalost přes den a agitovanost večer a v noci – z tohoto hlediska může být nevhodné užití inhibitoru cholinesterázy ve večerní dávce před spaním) a mohou se také objevit halucinace, bludy, verbální a brachiální agresivita apod. Přítomnost BPSD je vždy závažná, jelikož prokazatelně vede k delší době hospitalizace, zvyšuje riziko institucionalizace a může predikovat rychlejší a výraznější kognitivní úbytek. Dle současných, důkazy podložených studií, by měl být pacient s AD, u kterého se objevili poruchy chování (po vyloučení jiných možných příčin), léčen některým z IChE (19). Kromě pozitivního ovlivnění BPSD je jejich přínosem také výrazná redukce počtu pacientů vyžadujících léčbu antipsychotiky (1, 19).

Vliv IChE na progresi onemocnění

Velice diskutovanou otázkou je, zda-li existuje možnost ovlivnění progresu demence podáváním IChE. Při hledání odpovědi na tuto otázku je důležité si předem uvědomit rozdíl mezi „zpomalením“ a „oddálením“ progresu nemoci. Přechodný, krátkodobý symptomatický efekt na kognitivní i nekognitivní

symptomy je zaznamenán u všech typů IChE a tento efekt zodpovídá za to, že ke zhoršení pacientova stavu dochází později (tj. všechny IChE *oddalují* progresi symptomů AD). Důkaz o **zpomalení** samotného průběhu onemocnění (tj. zpomalení procesů amyloidogeneze a neuronální degenerace) nám mohou přinést pouze výsledky, které prokážou, že kognitivní funkce a aktivity denního života se budou v průběhu času u léčených pacientů zhoršovat pomaleji, než u skupiny pacientů léčených placebem. Existuje mnoho studií, které prokazují zapojení AChE a BuChE do procesu indukce amyloidové fibrilizace, zrání plaku či aktivace cytokinové kaskády, nicméně pro efekt zpomalení progresu nemoci svědčí zatím pouze výsledky „post-hoc“ analýz (10) a v současné době neexistuje žádný objektivní důkaz, že kterýkoli z IChE mění průběh samotného onemocnění.

Závěr

U pacientů s Alzheimerovou nemocí dochází k významné poruše cholinergní neurotransmise. Podávání IChE zvyšuje množství synaptického ACh a vede k prokázanému oddálení progresu symptomů AD (3–5, 16). Kromě tohoto hlavního efektu je užívání IChE spojeno s redukcí/úpravou některých

neuropsychiatrických symptomů AD a zlepšením každodenních aktivit nemocného. Z hlediska evidence-based medicine je efektivita IChE u AD prokázána a donepezil, rivastigmin i galantamin představují léky první volby v managementu lehké a středně těžké AD (9, 20). Přestože výsledky recentní meta-analýzy 10 randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií nepřinesli žádný důkaz o rozdílu v efektivitě donepezilu, rivastigminu a galantaminu (3), existují teoreticky i klinicky podložené možnosti, že účinnost, bezpečnost, tolerance i oddálení progresu nemoci mohou být závislé na farmakologických profilech jednotlivých léčiv a také na individuálním zastoupení různých patofyziologických změn v mozku nemocného. Významnými faktory jsou patrně také farmakokinetické charakteristiky, mechanismy inhibice enzymů, selektivita vůči mozku a periférii a různě velká selektivita vůči jednotlivým molekulárním izoformám cholinesteráz. Nemocní postižení AD představují velice heterogenní skupinu a zřejmě existují (zatím nedefinované) podskupiny pacientů, jenž profitují významně více při terapii konkrétním typem IChE. Pro vypracování kritérií, jenž by usnadnila výběr optimálního kognitiva pro konkrétního pacienta, bude nutné provést řadu dalších komparativních a explorativních studií.

Pro použití v klinické praxi je důležité, aby byly IChE dobře tolerované a bezpečné. Akutní problémy se snášenlivostí mohou vést k non-compliance a k předčasnému ukončení léčby (v meta-analýze 10 studií ukončilo léčbu z důvodů nežádoucích účinků 29% pacientů na aktivní medikaci vs. 18% na placebo) (3). Z hlediska dlouhodobé léčby je potřebné věnovat pozornost profilům nežádoucích účinků jednotlivých IChE s přihlédnutím na častou komorbiditu nemocných, vědět o možných lékových interakcích a pečlivě zvážit poměr terapeutického přínosu a rizika u konkrétního pacienta.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR
1A8600-4/2005.

MUDr. Martin Brunovský, Ph.D.

Psychiatrické Centrum, Praha
Ústavní 91, 183 01 Praha 8
e-mail: brunovsky@pcp.lf3.cuni.cz

Literatura

- Anand R, Messina J, Hartman R, et al. Maximising functional ability: new data with cholinesterase inhibitors. *Int J Psychogeriatr* 1999; 11 (suppl. 1): 86.
- Atack JR, Perry EK, Bonham JR, et al. Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the aged human central nervous system. *J Neurochem* 1986; 47: 263–277.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 1: CD005593.
- Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art.No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.
- Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1317–27.
- Carcenac D, Martin-Hunyadi C, Kiesmann M et al. Extra-pyramidal syndrome induced by donepezil. *Presse Med* 2000; 29 (18): 992–993.
- Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nature Rev Neurosci* 2003; 4: 131–138.
- Doody RC, Stevens JC, Beck RN, 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.
- Doraiswamy PM, Krishnan KR, Anand R, et al. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuro-Psychoph* 2002; 26: 705–712.

11. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC at al. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 (3): 242–247.
12. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int J Clin Pract* 2002; Suppl 127: 45–63.
13. Lane RM. Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 (suppl 5): 31–61.
14. Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006; 9 (1): 101–124.
15. Lemstra AW, Eikelenboom P, van Gool WA. The cholinergic deficiency syndrome and its therapeutic implications. *Gerontology* 2003; 49: 55–60.
16. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
17. Poirier J. Evidence that the clinical effects of cholinesterase inhibitors are related to potency and targeting of action. *Int J Clin Pract* 2002; Suppl 127: 6–19.
18. Rakonczay Z. Potencies and selectivities of inhibitors of acetylcholinesterase and its molecular forms in normal and Alzheimer's disease brain. *Acta Biol Hung* 2003; 54: 183–189.
19. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210–216.
20. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurology* 2007; 14: e1–e26.

Další literatura u autora.