

## INTERDISCIPLINÁRNÍ PŘÍSTUP V LÉČBĚ DEMENCE INHIBITORY CHOLINESTERÁZ

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Jiří Horáček, CSc.<sup>2</sup>, MUDr. Klára Látalová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika FN a LF Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>II. interní klinika FN, LF Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Autoři podávají praktický pohled na léčbu demence inhibitory cholinesteráz, a to z interdisciplinárního pohledu – psychiatrie a interního lékařství. Oceňují terapeutický pokrok, který zavedení nových inhibitorů – donepezilu, galantaminu a rivastigminu přineslo. Nastihují problémy, které mohou nastat v praxi, a to zejména v důsledku zásahu do cholinergního metabolismu a v souvislosti s možnými interakcemi ve vyšším věku. Zdůrazňují, že musíme počítat jak s výskytem řady odlišných nemocí zároveň, tak zákonitě i s vyšším množstvím léků různých terapeutických skupin, které jsou nemocnými užívány. Autoři uvádí, 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.

### INTERDISCIPLINARY APPROACH IN DEMENTIA TREATMENT BY CHOLINESTERASE INHIBITORS

The authors offer a practical perspective on the therapy of dementia by cholinesterase inhibitors from interdisciplinary point of view – psychiatry and internal medicine. They stress a therapeutic advance, which has been generated by an introduction of new inhibitors, for example donepezil, galantamin and rivastigmin. They reveal problems which could be encountered with especially due to the impact on cholinergic metabolism in conjunction with possible interaction in higher age. The authors put a stress upon possible several illnesses coincidence and thus a high number of drugs of various therapeutical groups being used by those patients. Good choice of a drug and proper ensuing monitoring of risk factors lead to better comfort both of patients and personal.

**Key words:** Alzheimer dementia, cholinesterase inhibitors, donepezil, galantamin and rivastigmin.

#### 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.

První popis této nemoci podal Alois Alzheimer (1864–1915), ředitel psychiatrické nemocnice v Mnichově, v přednášce „Neobvyklá porucha cerebrálního kortexu“, přednesené na konferenci v Tübingenu v jihozápadním Německu v roce 1906. Za bezmála sto let, které uplynuly od té doby, se zmnohonásobily naše znalosti o Alzheimerově chorobě a rozšířily se i možnosti jejího terapeutického ovlivnění. Od přesvědčení o její neléčitelnosti, přes řadu pokusů o zmírnění utrpení nemocných i pečovatelů jsme se v 90. letech minulého století dostali až k vlastní smysluplné léčbě. Víme, že se ještě nejedná o léčbu kauzální, nicméně současné postupy jsou dosud nejúčinnější možností terapie demence. Vedou k prokazatelným pozitivním výsledkům, a navíc studium mechanismu účinku inhibitorů cholinesteráz přispívá k dalšímu poodhalení složité etiopatogenezy Alzheimerovy demence.

Dnes jsou zlatým standardem v léčbě Alzheimerovy demence (AD) inhibitory cholinesteráz (IChE) – donepezil, galantamin a rivastigmin (2, 4). Jsou jedinými léky, u nichž je prokázán (byť po omezenou dobu trvání) terapeutický efekt. Účelem tohoto sdělení není hodnotit účinnost IChE, ale vyjádřit se z interdisciplinárního pohledu k jejich snášenlivosti a bezpečnosti. Vyjadřujeme se k bezpečnosti a rizikům léčby IChE za běžných praktických podmínek, tj. u pacientů, kteří nevyhověli rigorózním kritériím klinických studií.

Z tohoto pohledu nás budou zajímat:

- vedlejší účinky léků
- interakce více léků navzájem (farmakokinetické interakce)
- interakce léku a tělesných orgánů (farmakodynamické interakce).

#### Nežádoucí účinky

Léčba demence 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.

Cílem první 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 čtyři týdny. Titrace je nezbytná u rivastigminu a galantaminu, a to zejména pro snížení výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků (11, 14, 17). Při zvýšení úvodní dávky po čtyřech týdnech je jejich výskyt minimalizován v porovnání s časnějším navýšením, zároveň je již dosaženo základní předpokládané terapeutické dávky léku. U donepezilu není titrace nezbytná, avšak při zvýšení dávky na dvojnásobek po čtyřech týdnech léčby je dosaženo podstatně nižší hladiny vedlejších příznaků než při okamžitém podání maxima (2, 18).

Akutní nežádoucí 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

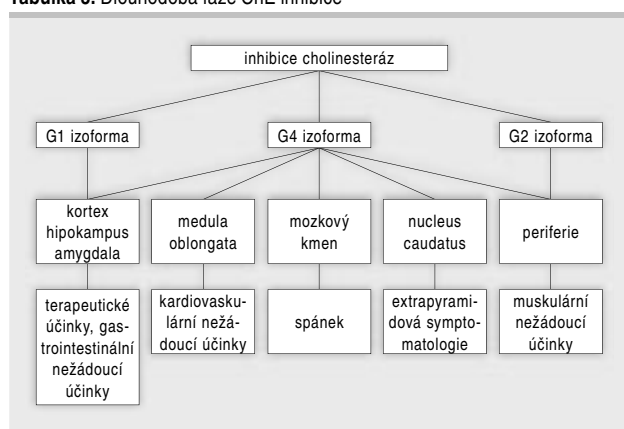
Tabulka 1.

Fáze léčby Alzheimerovy demence
<ul style="list-style-type: none"><li>• titrační / akutní – dosažení terapeutické a dobře tolerované dávky</li><li>• dlouhodobá / terapeutická – dosažená terapeutická dávka je podávána dlouhodobě</li></ul>

Tabulka 2.

Nežádoucí účinky – význam dvou fází
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>titrační fáze</b> („class-effects“)<ul style="list-style-type: none"><li>– totožná pro celou skupinu inhibitorů cholinesteráz</li><li>– CNS cholinergní aktivita: area postrema hypotalamu</li></ul></li><li>• <b>dlouhodobá fáze</b> („non-class related“)<ul style="list-style-type: none"><li>– rozlišuje jednotlivé inhibitory cholinesteráz</li><li>– CNS cholinergní aktivita</li><li>– periferní cholinergní aktivita</li></ul></li></ul>

Tabulka 3. Dlouhodobá fáze ChE inhibice



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 a také u vaskulárních demenci, rizikem je rovněž současné podávání léků blokujících jaterní metabolismus IChE (1, 6, 18).

Nežádoucí účinky v dlouhodobé fázi jsou odlišné pro jednotlivé IChE (tzv. „non-class related“, tabulka 2). Odlišení je způsobeno tím, že se na jejich výskytu uplatňuje kromě centrální i periferní cholinergní aktivita, dále má významný vliv blokáda jednotlivých izoforem cholinesteráz, především G1, G2 a G4 (6, 9, 8, 11). Tyto izoformy se liší chemickou stavbou a topografickým rozmístěním v CNS i na periférii. Z hlediska dnešních poznatků je z terapeutického hlediska nejdůležitější blokáda izoformy G1. Ta se nachází preferenčně v kortexu, hypokampu a amygdale, tedy v těch oblastech CNS, které jsou pro rozvoj AD nejdůležitější (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 medula oblongata, mozkovém 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 nežádoucích muskulárních účinků. Význam a topografické vlastnosti izomerů G1, G2 a G4 předkládá tabulka 3 (6, 7).

#### Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti léku

Je třeba si uvědomit, že při léčbě AD pracujeme se specifickou populací. Jde o nemocné vyššího věku, kteří jsou kromě demence ve většině případů postiženi ještě dalšími nemocemi, a to nejčastěji tělesnými. To s sebou nese možnost odlišné reaktivity toho kterého tělesného orgánu na standardně podaný lék. Druhým rizikem jsou lékové interakce, neboť tyto 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.

#### Farmakodynamické vlastnosti

Jak bylo výše uvedeno, 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). V praxi to jsou zejména:

- kardiovaskulární ústrojí – bradyarytmie
- gastrointestinální trakt – nauzea, dyspepsie, průjemy
- respirační trakt – bronchokonstrikce (klinický význam možný u disponovaných jedinců).

Možné farmakodynamické reakce – topografickou lokalizaci účinků cholinesterázových izoforem a klinické dopady jednotlivých blokad uvádí tabulka 3 (6, 7). Z hlediska dlouhodobé léčby je nejbezpečnější blokáda G1 (je také nejvíce „kauzální“, nejméně potřebná, a to i z terapeutického hlediska, je blokáda G2 (2, 6, 7, 18). V kontextu je třeba si uvědomit afinitu IChE vůči jednotlivým izomerům (6, 13, 15, 16). Rivastigmin vykazuje vysokou selektivitu vůči G1. Donepezil inhibuje částečně G1, více G2 a G4. Galantamin inhibuje G2 a G4.

Tabulka 4.

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

Tabulka 5. Farmakokinetika inhibitorů cholinesteráz

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

Z výše uvedeného vyplývají potenciální farmakodynamické interakce, které vyjmenovává tabulka 7. Podáním IChE dochází ke zvýšení cholinergní nabídky. Takto zvýšená nabídka hrozí interakcemi zvláště s léky, které ovlivňují cholinergní přenos, dále s léky bradykardizujícími (jde nejspíše o hlavní potenciálně letální interakce, které mohou vést k S-A blokům, A-V blokům a nakonec až k náhlé smrti). Rizikem mohou být rovněž léky akcelerující gastrointestinální symptomy a léky způsobující bronchokonstrikci (pravěpodobně pouze u rizikových jedinců).

Tabulka 6. Farmakokinetické interakce při léčbě inhibitory cholinesteráz

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	

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

### Farmakokinetické vlastnosti

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

Pro praxi není možné zabývat se všemi případnými interakcemi. Následující tabulka předkládá přehled nejčastěji používaných 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.

Z farmakokinetického hlediska můžeme dojít u IChE k následujícím závěrům (2, 6, 18):

- donepezil
  - větší riziko interakcí na metabolické úrovni
  - vhodně dlouhý poločas (dávkování, compliance)
  - vhodná stabilita hladin
- galantamin
  - větší riziko interakcí na metabolické úrovni
  - možné větší kolísání hladin
- rivastigmin
  - nemá významné riziko metabolických interakcí
  - možné kolísání hladin je korigováno pseudoireverzibilní inhibicí.

### Interdisciplinární shrnutí

Celkově jsou IChE z hlediska interdisciplinárního přiměřeně bezpečné. Hladina vedlejších a nežádoucích účinků je v porovnání s řadou interních léků nízká. K jejich zvýraznění může dojít v některých rizikových situacích. Jelikož se IChE svými vlastnostmi do jisté míry liší, zvláště u rizikových skupin nemocných bychom měli správně indikovat ten který IChE a případně monitorovat možná rizika.

1. Opatrnost je na místě u pacientů se sklonem k bradyarytmiím (sick sinus syndrom, AV bloky), nemají-li pacemaker. Nejvhodnějším z IChE u této skupiny nemocných je rivastigmin.
2. Zvláště u těchto nemocných, ale obecně i u všech ostatních pacientů v gerontologii, je třeba velké opatrnosti

### 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* vol. 18, 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.

při současném užívání s dalšími bradykardizujícími léky (což mohou být prakticky všechna antiarytmika), je třeba si uvědomit i riziko některých farmakokinetických interakcí (u donepezilu, galantaminu) - viz výše.

3. Vhodné je pravidelné monitorování EKG (s důrazem na sledování bradykardií, prodloužení intervalů PQ, QRS).
4. Gastrointestinální obtíže dnes k léčbě IChE patří. Týkají se především akutní fáze a lze je zvládnout správným dávkováním. Relativně nejméně rizikový je po této stránce donepezil.
5. S ohledem na gastrointestinální trakt je otázkou užívání nesteroidních antiflogistik. Zvýšení rizika gastroduodenálního vředu při léčbě samotnými IChE je nevelké, v kombinaci s uvedenými antiflogistiky je však gastroprotektice rozumná. Zde připadá v úvahu omeprazol. Nevhodná je léčba cimetidinem, který má významné interakce přes CYP 2D6.
6. Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo dekompenzovaným astmatem mají sklon k bronchokonstrikcím - proto u nich může být léčba IChE zatížena komplikacemi.
7. Při léčbě donepezilem a galantaminem je třeba dát pozor na antimykotika (ketokonazol, itrakonazol) a makrolidová antibiotika (klaritromycin, erytromycin), kde hrozi interakce - viz výše.
8. Z uvedeného vyplývá, že podle teoretických předpokladů (farmakologické vlastnosti, stereoselektivita a G1 selektivita) i podle dosavadních klinických zkušeností je v dlouhodobé léčbě nejbezpečnějším IChE rivastigmin.

### Závěr

Inhibitory cholinesteráz jsou dosud největším přínosem v léčbě Alzheimerovy demence. Bezpečnost i snášenlivost tří v současné době užívaných IChE je nesrovnatelná s původním takrinem. Neměli bychom však zapomínat na jejich odlišnosti, volit správnou léčbu, správný postup a nezapomínat monitorovat případná rizika, a to v zájmu jak nemocných, tak i nás samých. Komplikace se mohou objevit neočekávaně, a to v důsledku odlišných vlastností IChE, v důsledku farmakokinetických i farmakodynamických interakcí o to snáze, že sama cílová skupina léčby - nemocní vyššího věku - vykazuje řadu nestandardních reakcí.

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 31st 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. 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.
  14. 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.
  15. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS Drugs* 1999; 12: 307-323.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Zurag EG. New treatments of Alzheimer's disease: a review. *Drug Benefit Trends* 2001; 13: 27-40.